



**SAVONIA**



OPINNÄYTETYÖ - AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO  
SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

# HAPPI-15-VEDEN KÄYTTÖ SYDÄNLIHASPERFUUSION PET/TT-TUTKIMUKSESSA

TEKIJÄ:      Taija Remes

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Koulutusohjelma Radiografian ja sädehoidon koulutusohjelma	
Työn tekijä Taija Remes	
Työn nimi Happi-15-veden käyttö sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa	
Päiväys 11.12.2014	Sivumäärä/Liitteet 46/1
Ohjaaja(t) Lehtori Pirjo Leppäsaari	
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Savonia-ammattikorkeakoulu Terveysala Kuopio Radiografian ja sädehoidon koulutusohjelma	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Kehon fysiologisia ja jopa molekyyli toimintoja tutkiva biokemiallinen kuvantaminen on mahdollistunut isotooppikuvantamismenetelmän ansiosta. Happi-15-vesi on radiolääke, jossa radioaktiivinen <math>^{15}\text{O}</math>-isotooppi on leimattuna veteen (<math>^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}</math>). Radiovedeksi kutsuttua yhdistettä voidaan käyttää sydänlihasperfuusion PET/TT-kuvantamisessa. KYS rakentaa omaa syklotronia ja radiolääketuotantoa, minkä ansiosta radioveden käyttö mahdollistuu lähivuosina. Tämä tulee muuttamaan isotooppilääketieteen tutkimusta KYS:ssä ja koko Itä-Suomessa.</p> <p>Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää happi-15-veden käytettävyyttä sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa. Lisäksi verrattiin happi-15-veden ominaisuuksia muihin PET/TT-tutkimuksissa käytettäviin radiolääkkeisiin ja eriteltiin PET/TT-tutkimusten riskianalyysia. Kehittämistyön tavoitteena oli tuoda tietoa happi-15-veden käytöstä helpommin saataville. Tuotoksena saatiin tutkimusaineistosta koottu taulukko. Tuotos on Internetissä Theseus-tietokannassa helposti saatavilla, ja siitä voivat hyötyä niin alan opiskelijat kuin radiografiatyon ammattilaisetkin.</p> <p>Opinnäytetyön teoreettinen viitekehys koottiin kirjallisuushauilla. Tutkimusaineisto koottiin kirjallisuuskatsauksella. Hakuja suoritettiin mm. PubMed-tietokannassa. Lisäksi tutkittiin referenssilistauksia ja pyydettiin materiaalia yhteistyökumppaneilta. Aineiston valinta perustui ennalta määrättyihin hyväksymiskriteereihin. Tutkimusaineistoon valikoitui 18 julkaisua, jotka taulukoitiin kehittämistyön tuotokseksi. Aineiston analysointi suoritettiin teoriajohtoisella sisällön erittelyllä. Tutkimuskysymykset ohjasivat aineiston erittelyä.</p> <p>Happi-15-vedellä suoritettu PET/TT-tutkimus on hyödyllinen sepelvaltimotaudin diagnostiikassa. PET on toistaiseksi ainoa tutkimusmenetelmä, jolla voidaan kvantitatiivisesti määrittää sydänlihasperfuusion mitta-arvo (myocardial blood flow, MBF). MBF-mittauksella saadaan yksilöllinen, kvantitatiivinen, alueellinen tieto sepelvaltimoiden fysiologiasta. PET/TT-tutkimus yhdistää fysiologisen ja tarkan anatomisen tiedon. Happi-15 tuotetaan syklotronilla. Sen käyttö vaatii erityisen laitteiston, jolla <math>^{15}\text{O}</math>-isotooppi saatetaan nopeasti ja automatisoidusti vesi-yhdisteeksi, ja voidaan sitten infusoida potilaaseen. <math>^{15}\text{O}</math> puoliutuu 123 sekunnissa. Se on metabolisesti reagoimaton ja diffusoituu vapaasti solukalvojen läpi. Tutkimuksen perusteella <math>^{15}\text{O}</math> on ominaisuuksiltaan parempi kuin kaksi muuta yleisintä PET-radiolääkettä, <math>^{82}\text{Rb}</math> ja <math>^{13}\text{NH}_3</math>, jotka kertyvät sydänlihakseen metabolisesti. <math>^{15}\text{O}</math>-PET/TT-tutkimuksen potilaalle aiheuttama säderasitus on huomattavasti pienempi kuin FDG-PET/TT-tutkimuksesta aiheutuva. Huomattavampaa kuitenkin on, että automatisoidun tuotannon ja infuusion ansiosta henkilökunta ei altistu yhtä suurille säteilyannoksille.</p> <p>Jatkotutkimusaiheiksi esitän esitysmateriaalia tai julistetta katsaukseeni perustuen, <math>^{15}\text{O}</math>-isotoopin käyttöä neurologisissa tutkimuksissa, kardiologisia 3D-TT-tutkimuksia ym., <math>^{13}\text{NH}_3</math>-radiolääkkeen käyttöä ja valmistusta sekä zirkonium-89 (<math>^{89}\text{Zr}</math>)-isotoopin käyttöä PET-tutkimuksissa syövän diagnostiikassa.</p>	
Avainsanat Isotooppilääketiede, radiografia, PET/TT, sydänlihasperfuusio, happi-15-vesi, radiovesi	

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Radiography and Radiationteraphy			
Author Taija Remes			
Title of Thesis Use of oxygen-15-labeled water in PET/CT-studies			
Date	11.12.2014	Pages/Appendices	46/1
Supervisor(s) Senior Lecturer Pirjo Leppäsaari			
Client Organisation /Partners Savonia University of Applied Sciences			
<p><b>Abstract</b></p> <p>The oxygen-15-water is a radiotracer, which contains radioactive <math>^{15}\text{O}</math>-isotope labelled with water (<math>^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}</math>). This radiowater can be used to quantify myocardial perfusion with PET/CT. The Kuopio University Hospital (KUH) is building up it's own cyclotron and radiotracer production facility, which allows the use radiowater. This is going to change nuclear medicine research at KUH and the whole region of Eastern Finland.</p> <p>This thesis is a functional developing work. Material was collected by review by searching for international research data. The purpose was to look into the use of oxygen-15-water in PET/CT studies. Oxygen-15-water was also compared to other PET/CT radiotracers and a risk analysis of PET/CT studies was decomposed. The goal was to bring information about oxygen-15-water more easily available. The material was gathered up to table. The thesis is easily achievable on the Internet at Theseus-database. It can be utilized by students and radiography professionals.</p> <p>The theoretical context of the thesis was gathered up with literary researches. The research data was compiled by a literary review. Researches were run at PubMed database etc. Reference listings were researched. I also had the pleasure of getting data from associates. The selection of the data was grounded on specified criteria. The research data contained 18 publications and was gathered up to a table. The data was analyzed by the method of theoretically directed decomposition. The research questions directed the decomposition.</p> <p>The PET/CT study with oxygen-15-water is beneficial in the diagnosis of coronary artery disease (CAD). PET is so far the only research method that can be used to quantitatively measure myocardial blood flow (MBF). This measurement represents the patient's individual, quantitative and regional physiological state in myocardium and coronary arteries. The PET/CT study unites physiological and anatomical data. Oxygen-15 is produced with cyclotron. To use oxygen-15-water, special equipment is required. An automated system produces oxygen-15-water of <math>^{15}\text{O}</math>-gas and water, which can be infused into a patient. Halflife of <math>^{15}\text{O}</math> is 123 seconds. It is metabolically inert and diffuses freely through cell membranes. As found out in this research, <math>^{15}\text{O}</math> seems to be superior to two other commonly used PET radiotracers <math>^{82}\text{Rb}</math> and <math>^{13}\text{NH}_3</math>, as the use of those is based on their uptake in myocardium. The PET/CT study with oxygen-15-water causes remarkably smaller radiation dose to a patient than FDG-PET/CT. It is also better for the staff, as the automated system minimalizes the radiation burden brought to them.</p> <p>As follow-up research titles I would propose a presentation of imaging of myocardial perfusion with PET/TT grounded on my research, <math>^{15}\text{O}</math> and neurology, 3D-modeling in the cardiac CT-angiography etc., use of the <math>^{13}\text{NH}_3</math> radiotracer and <math>^{89}\text{Zr}</math> and tumour diagnosis with PET.</p>			
<p><b>Keywords</b></p> <p>Nuclear medicine, radiography, PET/CT, myocardial perfusion, radiowater, oxygen-15-water</p>			

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO .....	5
2	SYDÄNLIHASPERFUUSION PET/TT-TUTKIMUS .....	7
2.1	Sydämen fysiologiaa .....	7
2.2	Positroniemissiotomografia .....	8
2.3	Tietokonetomografia .....	9
2.4	Hybridikuvantaminen .....	10
2.5	Säteilysuojelu .....	11
3	RADIOAKTIIVISET ISOTOOPIT SYDÄNLIHASPERFUUSION PET-KUVANTAMISESSA .....	13
3.1	Lyhytikäiset PET-radiolääkkeet ja niiden valmistus .....	13
3.2	PET-radiolääkkeiden laadunvarmistus.....	14
3.3	Happi 15 -isotooppi sydänlihasperfuusion PET/TT-kuvantamisessa .....	14
4	DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI .....	16
5	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITTEET, TUOTOS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET .....	17
6	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS .....	18
6.1	Menetelmä ja aineiston keruu .....	18
6.2	Aineiston analyysi ja kuvaus .....	20
6.3	Tulokset .....	21
7	POHDINTA.....	29
7.1	Opinnäytetyöprosessi .....	31
	LÄHTEET .....	34
	LIITE 1. TAULUKKO TUTKIMUSAINEISTOSTA. ....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## 1 JOHDANTO

Kehon fysiologiaa ja jopa molekyyli-toimintoja tutkiva biokemiallinen kuvantaminen on mahdollistunut isotooppikuvantamismenetelmän ansiosta. Isotooppikuvantaminen perustuu sähkömagneettista säteilyä, gammasäteilyä, emittoiviin radioaktiivisiin isotooppeihin. Isotooppeja yhdistetään eli leimataan lääkeaineen kanssa, jotta näin syntynyt radiolääke saadaan kulkeutumaan lääkeaineelle tyypillisellä tavalla kehon fysiologisten toimintojen mukana. (Jurvelin 2005a, 43-44.) Isotooppikuvauslaitteet kehitettiin vasta 1970-luvun alussa (Jurvelin 2005b, 11).

Positroniemissiotomografia (PET) -tutkimuksessa potilaan verenkiertoon infusoitava radiolääke kulkee verenkierron, ja normaali kehon fysiologia kerryttää radiolääkettä kohteeseen. Sen lähettämää säteilyä ja merkkiainepitoisuuden kertymistä mitataan herkillä säteilyä mittaavilla PET-kameroilla (Jurvelin 2005a, 43-44, 50). Tietokonetomografia- eli TT-laitteella saadaan eri kulmista otetuista natiivikuvaprojektioista matemaattisesti laskemalla tarkka anatominen ja 3-ulotteinen poikkileike- eli ns. viipalekuvaus potilaasta ja kun tämä yhdistetään PET-kuvauksen informaatioon, saadaan selville PET-merkkiaineen kertymän tarkka anatominen sijainti. (Jurvelin 2005a, 48; Jurvelin 2005b, 13.) Yhdistelmäkuvantamista kutsutaan hybridikuvaukseksi, ja siitä käytetään lyhennettä PET/TT. PET/TT-tutkimuksia tehdään erityisesti syövän diagnostiikassa ja levinneisyyden selvityksissä (Turku PET Centre 2011).

Yleisimmin PET/TT-tutkimuksissa hyödynnetään sokeriaineenvaihduntaa, mutta myös muita mahdollisuuksia on löydetty. Happi-15-isotooppi ( $^{15}\text{O}$ ) on yksi näistä. Se soluttautuu verenkiertoon samalla tavalla kuin tavallinen happimolekyyli ja puoliintuu hyvin nopeasti. Potilaalle aiheutuva säderasitus jää näin pienemmäksi ja saatu tutkimustieto vastaa normaalia hapen kiertoa kehossa. (Korpela 2004, 232.) PET-tutkimuksen hyödyntäminen diagnostisena tutkimusmenetelmänä on lisääntynyt paljon, kun tietokonetomografia- eli TT-laite keksittiin yhdistää PET-laitteistoon muodostaen PET/TT-hybridi- eli yhdistelmälaitteen. PET/TT-tutkimus on tehnyt läpimurron diagnostiseksi tutkimusmenetelmäksi vasta 2000-luvulla (Minn, Kööpi ja Ahonen 2003). Tutkimusmenetelmän käyttöä rajoittavat sen vielä rajallinen saatavuus, korkeat kustannukset sekä tietysti ionisoivan säteilyn käytöstä aiheutuvan säderasituksen oikeutuksen arvioiminen.

PET/TT-tutkimuksella saadaan tarkkaa kuvainformaatiota yhtä aikaisesti sydämen anatomiasta ja toiminnasta. Ultraäänitutkimus, kaikukardiografia, on tavallisin sydänsairauden kuvantamistutkimus. Sydämen toimintahäiriön syyn selvittelyssä tarvitaan kuitenkin usein muitakin kuvantamismenetelmiä, kuten sydämen magneettikuvausta, TT-kuvausta ja PET/TT-kuvausta. Tutkimuksen diagnostinen osuvuus on riippuvainen monista seikoista: potilaasta, laitteistoista sekä kuvantamisyksikön ammattitaidosta. Kuvantamismenetelmää valittaessa on tärkeää olla perehtynyt eri tutkimusmenetelmien indikaatioihin, rajoitteisiin ja haittoihin. (Hedman, Mussalo, Hänninen, Holmström ja Kivistö 2012, 51.)

Happi-15-vesi ( $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ) on radiolääke, jossa radioaktiivista  $^{15}\text{O}$ -isotooppia on veteen leimattuna. Sen käyttö on melko uutta isotooppilääketieteen saralla. Suomessa tutkimuksia happi-15-vettä

hyödyntäen suoritetaan vain Turun yliopiston, Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) ja Åbo Akademi -yliopiston yhteisessä valtakunnallisessa PET-keskuksessa, Turku PET Centressä. Turussa toimii kolme syklotronia, ja siellä suoritetaan vuosittain noin 1200 PET/TT-tutkimusta – näistä valtaosa on erilaisia onkologisia tutkimuksia, mutta mukaan lukeutuvat myös sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimukset ja sydämen TT-angiografiatutkimukset. (Turku PET Centre 2011.) Tästä huolimatta aiheesta ei ole vielä helppo löytää suomenkielistä tietoa röntgenhoitajan työn näkökulmasta.

Opinnäytetyön aiheena happi-15-vesi on erityisen mielenkiintoinen siksi, että <sup>15</sup>O-isotoopista ei ole Savonia-ammattikorkeakoulun radiografian ja sädehoidon koulutusohjelman isotooppilääketieteen opinnoissa kuin maininta, joten tällä hetkellä tämän isotoopin tuntemus opetuksessa on vähäistä. Kuopion yliopistolliseen sairaalaan (KYS) on varmistunut investointi, jonka ansiosta happi-15-veden käyttö mahdollistuu lähivuosina. KYS alkaa rakentaa omaa syklotronia ja radiolääketuotantoa, ja näin nopeasti puoliintuvat isotoopit saadaan KYS:n isotooppilääketieteen ulottuville. (PSSHP 2014). Aihe on siten erittäin ajankohtainen varsinkin Itä-Suomen alueella.

Tämä opinnäytetyö on toiminnallinen kehittämistyö, jonka aineisto koottiin kirjallisuuskatsauksella luotettavasta, kansainvälisestä tutkimustiedosta. Kehittämistyön tarkoituksena oli selvittää happi-15-veden käytettävyyttä sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa. Lisäksi verrattiin happi-15-veden ominaisuuksia muihin PET/TT-tutkimuksissa käytettäviin radiolääkkeisiin. Kehittämistyön tavoitteena oli tuoda tietoa happi-15-veden käytöstä helpommin saataville. Kehittämistyön tuotoksena saatiin kirjallisuushaun tuloksista koottu taulukko, jonka antamaa tietoa voidaan hyödyntää Savonia-ammattikorkeakoulussa röntgenhoitajien koulutuksessa. Tuotoksesta voivat hyötyä myös radiografiatyön ammattilaiset. Tuotos on Internetissä Theseus-tietokannassa helposti saatavilla.

## 2 SYDÄNLIHASPERFUUSION PET/TT-TUTKIMUS

Sydänlihasperfuusion isotooppikuvantamistutkimuksesta saadaan tärkeää lisäinformaatiota sydänsairauden diagnostiikan tueksi. Se perustuu radiolääkkeisiin, jotka kertyvät sydänlihassoluihin potilaan verenkierron mukaisesti heti radiolääkkeen injisoinnin jälkeen. Sydänlihasperfuusiokuvaus on perusteltu sepelvaltimotaudin diagnosoimiseksi silloin, kun potilaan sydänsähkökäyrän eli elektrokardiografian (EKG) muutokset kuten vasen haarakatkos, tahdistin tai WPW (Wolff-Parkinson-White) -oireyhtymä häiritsevät kliinisen kuormituskokeen tulkintaa (Mäkijärvi ja Parikka 2008, 580). Sydänlihasperfuusiokuvaus on perusteltua myös, jos potilaan sydämen syketaajuus jää iänmukaista odotusarvoa selvästi pienemmäksi eli alle 85% odotetusta, sekä jos potilas ei pysty suorittamaan kliinistä kuormituskoeita lainkaan. Kun potilaalle on jo diagnosoitu sepelvaltimotauti, voidaan sydänlihasperfuusion isotooppikuvauksella arvioida, kuinka laajat iskeemiset muutokset sydänlihaksessa on. Revaskularisaatio eli sydänlihaskudoksen verenkiertoa palauttava toimenpide on syy seurantamiskuvauksiin PET- tai SPET-menetelmällä. (Vanninen 2005, 697; Heikkilä, Niemelä ja Ylitalo 2008.)

Sydänlihasperfuusiotutkimukseen sisältyy kaksi kuvantamiskertaa – levossa suoritettu kuvaus, sekä kuormituksen jälkeen uusi kuvaus. Kuormitus voidaan saada aikaan fyysisellä rasituksella, kuntopyörää polkemalla, tai farmakologisesti eli lääkeaineilla. (Vanninen 2005, 697.) Lepokuvauksesta voidaan todeta infarktin arpeuttama alue, ja rasituskuvauksesta iskemia-alue. PET-tutkimuksen ansiosta voidaan tästä kuvainformaatiosta erottaa toisistaan vielä sepelvaltimotaudin aiheuttamat verenkiertohäiriöt, iskeeminen mutta toipumiskykyinen lihaskudos ja täysin kuollut, nekroottinen kudos. Siten voidaan ennustaa, miten hyvin vasemman kammion toimintaa voidaan hoidolla parantaa. (Lauerma 2005, 189.) Tutkimusta tulkitaan varsin yksiselitteisesti siten, että jos perfuusiohäiriö näkyy vain rasituskuvauksessa, se on iskemiaa, ja molemmissa kuvauksissa näkyvä häiriö on aiempi infarkti (Vanninen 2005, 697). Sydänlihasperfuusion kuvantamistutkimuksilla pystytään toteamaan ahtauttava sepelvaltimotauti ja arvioimaan hoitokeinon valintaa (Knuuti ym. 2005, 2225-2230).

### 2.1 Sydämen fysiologiaa

Sydämen isotooppikuvantaminen perustuu sydämen fysiologisten toimintojen tutkimiseen. Sydän on keuhkojen välitilassa sijaitseva verenkiertoelimistön keskeinen elin. Se koostuu oikeasta eteisestä (atrium), oikeasta kammiosta (ventrikkeli), vasemmasta eteisestä ja vasemmasta kammiosta. Niitä erottavat kammioväliseinät. Eteisten ja kammiodien välissä ovat sydämen läpät, jotka säätelevät veren virtausta oikeaan suuntaan. Sydän toimii lihaspumppuna, joka aikaansaa virtauksen vasemmasta kammiosta kaikkialle kehoon valtimoiden välityksellä sekä oikeasta kammiosta keuhkoverenkiertoon, jossa veri luovuttaa kehosta kerätyn hiilidioksidin ja kerää tilalle happea. Valtimoverenkierto siis välittää energia- ja rakennusaineita ja happea kehoon, ja laskimoverenkierto kuljettaa kehon haitta- ja jätteaineita pois kudoksista. Sydämen pumppaustoimintaa säätelee sähköinen ohjausjärjestelmä, jossa sydänlihassoluissa syntyvä ärsyke saa aikaan lihaksen supistumisen. (Kettunen 2011a, 20-22.) Sydämen oma verenkierto toimii kahden sepelvaltimon

kautta, ja ne on nimetty yksinkertaisesti vasemmaksi (LCA, left coronary artery) ja oikeaksi (RCA, right coronary artery). Vasen sepelvaltimo jakautuu pian päähaaran jälkeen kahdeksi, ja siksi se katsotaan yleisesti kahdeksi erilliseksi sepelvaltimoksi, eteen laskevaksi (LAD, left anterior descendens) ja kiertäväksi (LCx, left circumflex) sepelvaltimoksi. Ne kiertävät sydäntä rengasmaisesti. (Kettunen 2011a, 31-32; Sinisalo ja Virtanen 2008, 292.)

Sydänlihas eli myokardium koostuu solusitkoksista, pitkänomaisista supistumiskykyisistä soluista, jotka muodostavat peräkkäisinä edelleen lihassyitä. Lihassyitä ympäröi sidekudoksista, verisuonista ja hermoista koostuva interstitium. Lihaskudosta suojaa sen sisäpinnalla sisäkalvo endokardium ja ulkopinnalla epikardium, sydänpussin sisälehti. (Kettunen, Hassinen, Peuhkurinen ja Kupari 2008, 24-25.) Sydänlihas tarvitsee energiaa pumppaustoimintaan, ionien kuljetukseen, metaboliseen ja toiminnalliseen viestintään sekä rakenteiden ylläpitoon, ja energianlähteenään se käyttää pääasiallisesti rasvahappoja. Polttoaineena käytettävän energianlähteen valikoituminen riippuu vaihtoehtojen tarjonnasta siten, että glukoosi on toissijainen lähde varastoituen sydänlihakseen glykokeenina, jos rasvahappoja on tarjolla. (Kettunen ym. 2008, 33-34.)

Sydämeen sepelvaltimoista virtaavan veren säätelyssä keskeistä on perfuusio- eli läpivirtauspaine. Se on seurausta aortan ja ääreisvastussuonten välisestä paine-erosta, joka aiheuttaa virtauksen sepelvaltimoissa. (Sinisalo ja Virtanen 2008, 293.) Sydänlihas käyttää perusaineenvaihdunnassaan 75% sinne saapuvan veren sisältämästä hapesta. Sen hapenkulutus ei juurikaan pysty mukautumaan rasitukseen, kuten muiden lihasten, ja siksi sen ainoa keino sopeutua rasitukseen on lisätä virtausta, jolloin happeakin saadaan nopeammin sydänlihakseen. Se ei myöskään siedä happivajetta kovin hyvin. Vasemman kammion sisäkalvon alla hapenkulutus on suurempaa kuin ulompana olevissa rakenteissa, ja siellä myös lihassyt kykenevät supistumaan viidenneksen normaalipituudestaan. Oikea kammi ja eteiset eivät tarvitse niin paljon happea kuin vasen kammi. (Sinisalo ja Virtanen 2008, 292-293.)

Sydämen sairaudet luokitellaan synnynnäisiin ja hankittuihin. Synnynnäisiä ovat erilaiset anatomiset poikkeamat ja läppäviat, kun taas sepelvaltimotauti katsotaan hankituksi sen kehittyessä iän, elintapojen, tulehdusten ja lääkityksen myötä. (Mäkijärvi 2011, 8-9.) Sepelvaltimotauti on sepelvaltimoissa ilmenevä valtimonkovettumistauti (ateroskleroosi), ja se on teollisuusmaissa kuten Suomessakin yleisin verenkiertoelinten sairaus. Taudin aiheuttavat verisuonen seinämään kertyvät ahtauttavat kovettumat, sekä kovettuman repeämästä aiheutuvat tukokset. Sepelvaltimotauti jaotellaan vakaaseen angina pectorikseen eli rinnanahdistukseen, akuuttiin sepelvaltimokohtaukseen ja sydäninfarktiin. Akuutit kohtaukset vaativat hyvin nopeaa sairaalahoitoa. Sepelvaltimotauti ilmenee sydäninfarktina, raskauskipuna rinnassa sekä sydänperäisenä, odottamattomana kuolemana. Varhainen diagnoosi ja hoidon aloittaminen ehkäisevät infarkteja ja menehtymisiä. (Kettunen 2011b, 248-250.)



Positroni on elektronin antihhiukkanen, joka vapautuu, kun hiukkaskiihdyttimellä eli syklotronilla tuotetun aineen ylimääräinen ydinhiiukkanen, protoni, hajoaa. Positroniemissiotomografia eli PET-kuvaus perustuu nimensä mukaisesti näiden positronien havaitsemiseen. Positronisäteilevät isotoopit tuotetaan syklotronilla, eikä niitä voi esiintyä luonnossa, ja siten ympäristön säteily ei sotke PET-kuvausta. Sitä voidaan siksi kutsua kvantitatiiviseksi isotooppikuvausmenetelmäksi. (Ruotsalainen 2003, 49.)

Isotooppikuvantamisen peruseriaatteenä potilaaseen annetaan radiolääkettä, joka kulkeutuu elimistössä haluttuun paikkaan yleensä verenkierron avulla. PET-radionuklidin emittoimia gammakvantteja rekisteröidään PET-kameralla. Vastakkaisiin suuntiin samanaikaisesti lähteneiden gammakvanttien havaitsemisessa syntyy viiva, jolla annihilaatio tapahtui. Näistä viivoista pystytään muodostamaan projektioita matemaattisesti, ja niistä edelleen poikkileikekuvia. PET-tekniikka on gammakuvaukseen verrattuna hyvin herkkää. (Jurvelin 2005a, 50.) Radiolääkkeen kulkua tai kerääntymistä siis seurataan PET-kameralla, joka kerää tietoa säteilevän lääkeaineen aktiivisuudesta, ja näin potilaasta saadaan havainnollinen säteilyjakauma, josta saadaan tarvittava diagnostinen informaatio. Säteilyjakaumasta visualisoidaan kuvatietoa, josta voidaan havainnoida tutkittavaa kohdetta. (Mustajoki ja Kaukua 2008.)

PET-laitteessa säteilyä havaitsevat kiteet, detektorit, ovat ympyrän kehällä potilaan ympärillä. Detektorit lähettävät kuvausta valvovalle tietokonejärjestelmälle tiedon havaitsemistaan positroneista. Laitteiston tietokoneet etsivät havaintojen joukosta annihilaation ehdot täyttävät positronit, eli vastakkaisilla puolilla detektorirengasta yhtäaikaista annihilaatiossa syntyneet gammakvantit. Havaitut ja hyväksytyt gammakvanttiparit tallennetaan sinogrammitaulukoihin. Taulukot vastaavat eri suunnista mitattuja säteilyintensiteettiprofiileja. (Ruotsalainen 2003, 49–51.)

### 2.3 Tietokonetomografia

Tietokonetomografia eli TT-kuvaus perustuu korkeaenergisien ionisoivan sähkömagneettisen säteilyn vaimenemiseen kudoksessa. Säteily synnytetään röntgenputkessa johtamalla katodiin, volframi-hehkulankaan, virtaa, jolloin langan kuumentuminen johtaa elektronien irtoamiseen. Putkessa on suurjännite, joka aiheuttaa elektronien kiihtymisen kohti lautasmaalista, pyörivää anodia, ja törmätessään anodimateriaaliin elektroneista syntyy röntgensäteilyä. Säteily ohjataan ulos röntgenputkesta määrätyn kokoisesta aukosta, fokuksesta, jolloin säteilyn suunta voidaan määrätä. (Jurvelin 2005c, 32–33.) Röntgensäteily kulkee siis määrättyyn kohteeseen, potilaaseen, ja osa siitä absorboituu ja siroaa potilaaseen, mutta suurin osa läpäisee potilaan. Säteily vaimenee sen energiasta ja väliaineesta riippuen. Erilaiset kudokset siis vaimentavat säteilyä eri tavoin. Läpäissyt säteily absorboituu kuvailmaisimen (detektorin) matriisiin ja aiheuttaa sähköisen signaalin, joka havaitaan ilmaisimella elektronisesti. (Jurvelin 2005d, 19–21.) Signaali kvantitoidaan ja tallennetaan tietokoneen digitaaliselle kuvamatriisille (Jurvelin 2005c, 38).

TT-laitteessa röntgenputki ja kuvailmaisimien on sijoitettu ympyrän kehälle vastakkain. Potilasvuode liikkuu ympyrän läpi, ja putki ja ilmaisimet pyörivät, jolloin saadaan spiraalimaista, kolmiulotteista

kuvainformaatiota. Moderneissa TT-laitteissa detektorijärjestelmä on monirivinen, jolloin voidaan kuvata useaa leikettä samanaikaisesti. (Jurvelin 2005c, 40.) TT-laite voi tällä hetkellä olla parhaimmillaan 128-leikkeinen ja uusimmissa laitteissa voidaan käyttää kahta röntgenputkea ja detektoria, jolloin kuvausaika lyhenee entisestään. (Siemens 2014.)

TT-kuvauksessa hyödynnetään usein varjoaineita kudskontrastin parantamiseksi, sillä natiivikuvassa kudosten erot jäävät melko vähäisiksi ja niitä voi olla vaikea erottaa. Varjoaine on jodipitoista liuosta, jota ruiskutetaan laskimoverenkiertoon, jolloin se leviää kaikkialle kehoon saaden runsasta verenkiertoa sisältävät kudokset tehostumaan. Varjoaineen sisältämä jodi on absorptiokyvyltään erinomaista ja siten aiheuttaa TT-kuvaan kirkastuman. (Tervahartiala 2005, 72.) Varjoainetehosteisella TT-kuvauksella saadaan suurempien suonten angiografioiden ohella tietoa sepelvaltimoiden päähaarojen ahtaumista ja mahdollisista seinämäpaksuuntumisista. Sydänpussin ja sepelvaltimoiden kalkkeumat saadaan näkyviin myös TT-natiivikuvauksella eli ilman varjoainetta. (Lauerma 2005, 188.)

## 2.4 Hybridikuvantaminen

Hybridikuvantaminen tarkoittaa kahden kuvantamismenetelmän yhdistämistä niin, että molempien tuottamaa kuvainformaatiota käytetään kuvan tulkinnassa. PET/TT on siis PET-kuvauksen ja TT-kuvauksen fuusioimista päällekkäin. Näin yhdistyvät PET-kuvauksen fysiologinen informaatio ja TT-kuvauksen anatominen informaatio. Menetelmän etuna erillisiin tutkimuksiin nähden on se, että esimerkiksi sydänlihasperfuusion PET/TT-kuvaus saadaan samalla kuvauksella perfuusiokuvauksen lisäksi tietoa potilaan yksilöllisestä sepelvaltimoiden anatomiasta. (Knuuti ja Saraste 2012, 25.) PET/TT-kuvaus teki vasta 2000-luvulla läpimurron diagnostiseksi tutkimusmenetelmäksi. (Minn, Kööpi ja Ahonen 2003.)

TT-kuvauslaitteiston fuusioiminen isotooppikuvauslaitteiden kanssa on tuonut isotooppikuvantamiselle tarkempaa diagnostista arvoa. Fuusiolaitteiden ansiosta isotooppitutkimukselle pystytään TT-kuvan perusteella tekemään vaimennuskorjaus, attenuaatiokorjaus (attenuation correction), jossa kudosten aiheuttamaa vaimenemista korjataan suhteessa isotooppikuvan kertymän jakautumiseen. Lisäksi isotooppikuvauslöydökset voidaan TT-kuvan avulla paikantaa anatomisesti ja saadaan tietoa muutoksen luonteesta, esimerkiksi onko epätavallisen isotooppikertymän taustalla tuumori- vai tulehdusmuutos. PET/TT -kuvaus on vakiintunut syöpätautien diagnostiikassa, ja se on tieteellisesti osoitettu hyödylliseksi ja kustannustehokkaaksi keuhkosityövän diagnostiikassa. (Timonen, Kainulainen, Mussalo ja Vanninen 2008, 2041-2045.) Hybridikuvantamisen hyödyllisyys on osoitettu tieteellisesti – hybridikuvien epävarmojen löydösten määrä on pienempi kuin erillisesti analysoitujen TT-angiografia- ja perfuusiokuvien. Hybridikuvauksella saadaan diagnostiikan lisäksi apua ennusteen arviointiin, sillä PET/TT-kuvauksella havaitaan myös sydänlihaksen toimintahäiriöitä ja alkavia sepelvaltimomuutoksia. Hybridikuvantamisen hyödyntämistä ovat rajoittaneet korkeat kustannukset ja suurempi säderasitus, mutta nopeasti puoliintuvien isotooppien ja TT-laitteistojen kehittymisen

ansioista PET/TT-perfuusiokuvauksen aiheuttama säderasitus on saatu huomattavasti pienemmäksi. (Knuuti ja Saraste 2012, 25-26.)

## 2.5 Säteilysuojelu

Säteilysuojelulla tarkoitetaan kaikkia niitä toimia ja sääntöjä, joiden tavoitteena on ehkäistä ja estää ennalta ionisoivan säteilyn aiheuttamien terveyshaittojen syntymistä (Säteilyturvakeskus 2013). Terveyshaitat ovat mahdollisia, sillä ionisoivan säteilyn käyttö voi aiheuttaa muutoksia solutasolla. Säteilyn biologisia vaikutuksia ovat suorat eli deterministiset vaikutukset, kuten solutuho, ja satunnaiset eli stokastiset kuten perimämuutos jakautumiskykyisessä solussa. Deterministinen haitta aiheutuu suuresta, äkillisestä sädeannoksesta, eikä sitä voi syntyä ilman säteilyannoksen kynnysarvon ylittymistä. Stokastinen haitta sen sijaan voi syntyä mistä tahansa sädealtistuksesta. Yksikin ionisoivan säteilyn fotoni tai hiukkanen voi vaurioittaa solun deoksiribonukleiinihappo- eli DNA (deoxyribonucleic acid) -sidoksia (Nygren 2000). Kudoksen altistuessa pienelle säteilyannokselle, stokastisen haitan todennäköisyys on pieni, mutta yhä olemassa. Tämän vuoksi ionisoivan säteilyn käyttöä valvotaan tarkasti ja sen käytölle tulee aina olla riittävät perustelut. (Paile 2005, 78-82.) Suomessa säteilyn käyttöä valvoo viranomaistaho, Säteilyturvakeskus (STUK), ja säteilyn lääketieteellistä käyttöä määräävät Säteilylaki (592/1991) ja Säteilyasetus (1512/1991). STUK ohjaa säteilyn käyttöä edelleen säteilyturvallisuusohjeilla (ST-ohje). (Järvinen 2005, 82.) Säteilyannoksella tarkoitetaan henkilöön kohdistuvan säteilyaltistuksen tai säteilyaltistuksesta aiheutuvan terveydellisen haittavaikutuksen suuruutta kuvattuna mittausuureella, efektiivisenä tai ekvivalenttina annoksena (Säteilyasetus 1512/1991, 2§).

Säteilysuojelulle on määritelty kolme pääperiaatetta, joita toiminnanharjoittajien eli alan ammattilaisten ja organisaatioiden tulee noudattaa. Oikeutusperiaatteen mukaisesti toiminnalla saavutettavan hyödyn on oltava suurempi, kuin siitä aiheutuvan haitan. Oikeutuksen arvioi tutkimukseen lähettävä lääkäri ja sen tarkistaa säteilylle altistavasta toimenpiteestä vastuussa oleva lääkäri. Oikeutuksen arvioijalla tulee olla tarvittava säteilysuojelukoulutus. (STUK-A235 2009, 64.) Oikeutuksen toteutusta osaltaan tarkkailee myös röntgenhoitaja, joka on myös säteilysuojelun ja säteilyn käytön ammattilainen. Tarvittaessa röntgenhoitaja voi nostaa keskustelun oikeutuksesta ja pyytää juridisessa vastuussa olevaa lääkäriä tarkistamaan sen. (Nikupaavo 2012.) Optimointiperiaatteella tarkoitetaan sitä, että säteilyaltistus on pidettävä niin pienenä kuin työn toteuttamiseen nähden on mahdollista. Kolmanneksi muun yksilön, eli työntekijän, syntymättömän sikiön ja muun tutkimukseen osallistuvan henkilön, tai väestön säteilyaltistus ei saa ylittää määritettyjä enimmäisarvoja. Arvot on määritetty kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan ICRP:n (International Commission of Radiological Protection) julkaisussa ICRP-103. Säteilyn lääketieteellinen käyttö katsotaan suunnitelluksi altistustilanteeksi. STUK on tuottanut ICRP-103-julkaisusta suomenkielisen lyhennelmän STUK-A235. (STUK-A235 2009.)

Isotooppikuvantamisessa ja radiolääkkeiden käsittelyssä on myöskin noudatettava säteilysuojelun periaatteita. Radiolääkkeet ja radiolääkettä saaneet potilaat ajatellaan avolähteiksi. Isotooppikuvantamisen parissa työskentelevät lääkärit, röntgenhoitajat ja muut terveysalan

ammattilaiset altistuvat säteilylle radiolääkkeen valmistuksessa, injektion yhteydessä sekä varsinaisen kuvauksen aikana. Jokaisen isotooppikuvantamisen parissa työskentelevän on tiedettävä oikeat toimintatavat – työskentelyssä täytyy koko ajan välttää altistumista säteilylle. Positronisäteilijöiden energia on suuri, joten PET-tiloissa tulee olla muita isotooppikuvantamisen tiloja paremmat rakenteelliset suojaukset. Radiolääkettä käsitellessä käytetään hyödyksi ruiskunsuojaa, ja aina mahdollisuuksien mukaan otetaan etäisyyttä säteilyn lähteeseen – säteily vaimenee etäisyyden neliönä, joten kahden metrin päässä säteilyn aiheuttama annosnopeus on enää kahdeksasosa lähteestä. (Nikkinen 2003, 671.)

### 3 RADIOAKTIIVISET ISOTOOPIT SYDÄNLIIHASPERFUUSION PET-KUVANTAMISESSA

Isotooppilääketiede perustuu erilaisiin keinotekoisesti ydinreaktoreissa tai hiukkaskiihdyttimissä luotuihin radioaktiivisiin isotooppeihin. Isotooppi-järjestelmän mukaisesti tietyllä nuklidilla, eli alkuaineen ytimellä, voi olla vaihtelevia määriä neutroneita, ja näitä massaluvultaan eroavia muotoja kutsutaan isotoopeiksi. (Koskinen ja Savolainen 2004, 24.) Eri alkuaineiden noin 1200 isotoopista 900 on epästabiileja, eli ne pystyvät hajoamaan toisiksi nuklideiksi. Näiden radionuklidien hajoamisessa syntyy hiukkasia sekä sähkömagneettista säteilyä, gamma- ja röntgensäteitä. Nuklidien hajoamismuotoja ovat beeta miinus, beeta plus ja alfahajoaminen, joissa ydin emittoi eli lähettää ympäristöönsä elektronin, positronin tai alfa-hiukkasen. (Koskinen ja Savolainen 2004, 24-25.)

Hajonneesta nuklidista syntynyt uusi ydin on yleensä virittynyt, eli siinä on sitoutuneena suuri määrä ylimääräistä energiaa (Koskinen ja Savolainen 2004, 25-28.) Kun radioaktiivinen nuklidi hajoaa, vapautunut positroni eli elektronin antihukkanen kulkee muutamia millimetrejä kudoksessa. Se menettää liike-energiansa nopeasti, ja kun se törmää elektroniin, molemmat häviävät ja tapahtuu annihilaatio. Kaksi 511 keV:n gammakvanttia vapautuu ja sinkoaa täsmälleen vastakkaisiin suuntiin. (Ruotsalainen 2003, 49.) Kullakin radionuklidilla on oma puoliintumisaikansa. Puoliintumisaika tarkoittaa todennäköisyyteen perustuvaa ytimen hajoamisnopeutta kuvaavaa suuretta. Se kertoo ajan, jossa lähtöaktiivisuus on vähentynyt puoleen alkuperäisestä. Ajan funktiona aktiivisuus pienenee eksponentiaalisesti. Näin ollen kahden puoliintumisajan kuluttua alkuperäisestä aktiivisuudesta on jäljellä enää neljäsosa. (Koskinen ja Savolainen 2004, 25.) Radionuklidin lähettämän säteilyn tulee olla säteilyenergialtaan sopivaa, jotta sen emittoimat gammakvantit voidaan havaita tehokkaasti (Jurvelin 2005a, 44.)

PET-kuvauksissa hyödynnetään beeta plus -hajoamisessa syntyneitä positroneja. Positroneja lähettävät radionuklidit ovat lyhytikäisiä, mikä asettaa vaatimuksia PET-kuvaukselle – lyhytikäiset PET-radiolääkkeet on valmistettava lähellä käyttöpaikkaa, ja valmistamiseen tarvitaan syklotroni sekä radiokemian laboratorio. Tavallisimpia PET-kuvauksissa käytettyjä radionuklideja ovat fluori-18 ( $^{18}\text{F}$ ), jonka puoliintumisaika on noin 110 minuuttia, hiili-11 ( $^{11}\text{C}$ ), joka taas puoliutuu noin 20 minuutissa, sekä typpi-13 ( $^{13}\text{N}$ ), jonka puoliutuminen vie noin 10 minuuttia. (Bergström ja Någren 2004, 30.) Rubidium-82:n ( $^{82}\text{Rb}$ ) puoliintumisaika on 76 sekuntia (Bengel ym. 2009). Happi-15 ( $^{15}\text{O}$ ) -isotoopin puoliintumisaika on vain 123 sekuntia. Happi-15:sta käyttö vaatii siten syklotronin sekä radiofarmasian laboratorion tutkimusyksikön välittömään läheisyyteen. (Bergström ja Någren 2004, 30-32.)

#### 3.1 Lyhytikäiset PET-radiolääkkeet ja niiden valmistus

Radiolääkkeellä tarkoitetaan radioaktiivista lääkevalmistetta. Se sisältää säteilevän radionuklidin, joka on liitetty lääkeaineeseen. Radiolääkeaine on siis sen vaikuttava ainesosa. Radiolääkkeellä ei ole farmakologista vaikutusta, sillä radiolääkeaineen määrä on hyvin pieni, ja sen tehtävä onkin kuljettaa radiolääke haluttuun kohteeseen. (Bergström ja Någren 2004, 29.)

PET-kuvauksissa käytettävät radioaktiiviset isotoopit valmistetaan syklotronilla. PET-radiolääkkeet valmistetaan radiofarmasian laboratoriossa, jonka tulee täyttää lääkevalmistuksen ja säteilysuojelun lakien asettamat vaatimukset (Kämäräinen 2006).

Annostelu on puhdastila, johon kuljetaan sulkujen eli puhdastilaa edeltävien erillisten huoneiden kautta. Osa radiolääkkeistä, kuten fluorideoksiglukoosi ( $^{18}\text{F}$ -FDG), saatetaan käyttökuntoon radiofarmasiakaapissa.  $^{18}\text{F}$  tuotetaan syklotronilla, mutta sen puoliintumisaikan ollessa 110 minuuttia, se voidaan kuljettaa kohtuullisen matkan päähän. Se kuljetetaan sairaaloihin isotonisessa suolaliuoksessa valmiina annettavaksi potilaalle. Se on käytettävä 4 tunnin kuluessa. (Bergström 2006.) Annostelutiloissa se annostellaan ruiskuun noudattaen puhdastilan aseptisia ja säteilysuojellisia vaatimuksia. Puhdastilassa on radiofarmasiakaappi eli laminaari-ilmavirtauskaappi (LIV-kaappi), jossa on työskentelyn vaatimat suodattimet, sekä asianmukainen ilmanvaihto ja ylipaineistus. Olosuhteita puhdastilassa valvotaan tarkoin. (Kämäräinen 2006.) Rakenteellinen säteilysuojelu ja säteilysuojelua toteuttavat työtavat on huomioitava. Kun radiolääkettä saatetaan käyttökuntoon puhdastilassa, tulee sen olla suljettuna muista työtiloista. (Karonen 2003, 678.)

Radiofarmasian laboratoriossa saa työskennellä vain ammattihenkilö, ja työskentelyä määräävät kansallisesti apteekkilainsäädäntö ja säteilysuojelulainsäädäntö sekä EU-direktiivit. (EANM 2008.) Radiolääkkeen valmistuksessa ja käsittelyssä noudatetaan yksilönsuojaperiaatetta (STUK-A235 2009) ja ALARA –periaatetta (As Low As Reasonably Achievable) – altistusajan minimoiminen, etäisyys ja suojautuminen on huomioitava niin potilaan kuin henkilökunnankin osalta. (EANM 2008.) Isotooppilaboratoriossa työskennellessä noudatetaan säteilysuojelun määräyksiä ja ohjeita. Laboratoriotiloihin on asiattomilta pääsy kielletty. (Nikkinen 2003, 670.)

### 3.2 PET-radiolääkkeiden laadunvarmistus

Radiolääkkeet, kuten kaikki suonensisäisesti annettavat lääkeaineet, tulee valmistaa tiukkojen laatuvaatimusten mukaisesti ja aseptisesti. Laaduntarkkailuun kuuluu radiokemiallisen puhtauden määrittäminen, mikä tarkoittaa, että radioaktiivisuutta saa olla vain tarkoitetussa muodossa. Muu radioaktiivisuus on laskettava epäpuhtauksiksi. Radiokemiallisen puhtauden tulee olla yli 90%, jotta radiolääke on käyttökelpoinen. (Bergström ja Någren 2004, 34.) Radiolääkkeen tulee olla kemiallisesti puhdasta, jolloin se sisältää vain haluttua kemiallista yhdistettä, steriiliä ja pyrogeenitöntä, eli siinä ei saa olla kuumetta aiheuttavia aineita (Korpela 2004, 233-234). Laaduntarkkailu kuuluu isotooppilaboratorioiden laatujärjestelmään ST-ohjeen mukaisesti, ja radiolääkkeen valmistusta tulee dokumentoida asianmukaisesti (Karonen 2003, 679).

### 3.3 Happi $^{15}\text{O}$ -isotooppi sydänlihasperfuusion PET/TT-kuvantamisessa

PET-tutkimuksissa yleisimmin käytetyn  $^{18}\text{F}$ -FDG:n ongelma sydänlihasperfuusion tutkimuksessa on sen fysiologinen toimintaperusta.  $^{18}\text{F}$ -FDG kertyy sydänlihaskudokseen glukoosiaineenvaihdunnan mukaisesti, mutta osalla potilaista sydänlihakseen kertyy fysiologinen kertymä merkkiainetta, mikä

vaikeuttaa diagnoosia. (Hedman ym. 2012, 58.) Sen sijaan  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  ja  $^{15}\text{O}$  ovat radionuklideja, joita on ei-radioaktiivisena lähes kaikessa elävässä aineessa, eikä niiden leimaaminen kehon fysiologiassa toimiviin molekyyleihin muuta molekyylien toimintaa. (Bergström ja Någren 2004, 32-33.)  $^{15}\text{O}$  -isotooppia käytettäessä tätä fysiologista ongelmaa ei siis ole, vaan se käyttäytyy samoin kuin normaalisti vereen keuhkoista imeytyvä happi. (Korpela 2004, 232.)

$^{15}\text{O}$ -isotooppia voidaan hyödyntää PET-tutkimuksissa kaasuna ( $^{15}\text{O}\text{-CO}_2$ ) tai vetenä ( $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ , radiovesi) (Anagnostopoulos, Georgakopoulos, Pianou, Nikoletta ja Nekolla 2012). Radioveden merkittävä hyöty on säderasitus. Sillä suoritetusta sydänlihasperfuusion PET-kuvauksesta potilaalle aiheutuva säderasitus on hyvin paljon pienempi kuin gammakuvauksessa –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibilla suoritettu lepo-rasitus-tutkimus aiheuttaa yhteensä 11,3 mSv sädeannoksen, kun happi-15-vedellä annos on 2,5 mSv. (European Society of Cardiology 2014.) Happi-15-veden käytön haasteena ovat sen edellyttämä osaaminen ja teknologia sekä nopea puoliintuminen ja korkeat kustannukset.

## 4 DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI

Digitaalisella eli E-oppimateriaalilla tarkoitetaan verkossa saatavilla olevaa oppimiseen tähtäävää sisältöä. Hyvä e-oppimateriaali huomioi kohderyhmän osaamisen tasoa, kiinnostusta ja tarpeita, aktivoi opiskelemaan sekä keskittyy ilmiön ydinasioihin. Hyvä e-oppimateriaali on helppokäyttöinen, ja sen ulkoasu tukee materiaalin pedagogisia ja sisällöllisiä tavoitteita. Oppimateriaali on perinteisesti ollut esimerkiksi kirja, jonka tehtävänä on ollut valmiin tiedon välittäminen selkeässä muodossa. E-oppimateriaalin pedagoginen merkitys kuitenkin kasvaa, jos aineisto pyrkii haastamaan oppijaa liittämään välitetyn tiedon muihin kokonaisuuksiin ja arvioimaan sitä kriittisesti. (Opetushallitus 2012, 10-11; 44.) Opinnäytetyön tuotoksena syntyneen oppimateriaalin tavoitteena on koota ja välittää luotettavaa tietoa happi-15-veden käytöstä alan opiskelijoille ja ammattilaisille, ja siten sen sisältämä faktatieto sitoutuu luontevasti suurempaan kokonaisuuteen, koska alan opiskelijat ja ammattilaiset solmivat sen muuhun isotooppilääketieteen osaamiseen. E-oppimateriaalia voidaan luokitella monin eri tavoin. Opinnäytetyön tuotoksena syntyvä oppimateriaali voidaan luokitella oheisaineistoksi, jota voidaan hyödyntää isotooppilääketieteen kursseilla ammattikorkeakouluissa. (Opetushallitus 2012, 9.)

**Käytettävyyslaatu ja esteettömyys.** E-oppimateriaalilta edellytetään hyvää käytettävyyttä ja esteetöntä saavutettavuutta. Kun e-oppimateriaali on helppokäyttöinen hyvän teknisen toteutuksen ja käyttöliittymäsuunnittelun myötä, sen käytettävyyslaatu on korkea. Esteettömyydellä tarkoitetaan sitä, että e-oppimateriaali on helposti saatavissa ja käytettävissä, eivätkä sen käyttöä rajoita oppijan fyysiset tai psyykkiset ominaisuudet tai terveydentila. E-oppimateriaalin tulee olla myös tuotannollisesti laadukas, jolloin se on hallitusti toteutettua ja suunniteltua, ja sille on asetettu tiedolliset, taidolliset ja oppimista ohjaavat tavoitteet. (Opetushallitus 2006, 3.)

**Pedagoginen laatu.** E-oppimateriaalin pedagoginen laatu mittaa sen oppimista tukevia ominaisuuksia sekä sen soveltuvuutta opiskeluun ja opetukseen. Soveltuvuus on riippuvaista käyttötilanteesta, käyttäjien odotuksista ja osaamisesta. Tärkeintä on tukea oppimista uusimpien tutkimustulosten mukaisesti. Pedagogisista piirteistä keskeisiä ovat opittavien taitojen merkityksellisyys, oppijan aktiivisuus sekä oppimisen haasteellisuus. Innostaminen ilmiön parissa työskentelemiseen on tärkeää, sillä kun sisältö tarjoaa mahdollisuuksia, työskentely asian parissa motivoi ja tuottaa tuloksia. Sisällön lisäksi pedagogiseen laatuun vaikuttavat visuaalisuus ja hyvä tekninen toteutus. (Opetushallitus 2006, 14-15.) E-oppimateriaalin sisältö on pedagogisesti laadukasta, kun tieto on oikeellista, perusteltua ja ajantasaista. Tiedon lähteet on dokumentoitu asiaan kuuluvasti eikä aineistossa ole asiavirheitä. Digitaalisen tiedon maailmassa on myös keskeistä, että oppimateriaali osaltaan ohjaa lähdekritiikkiin. (Opetushallitus 2006, 17.) Tuotoksen tavoitteena on tukea asiantuntijamaista tietokäsitystä. Siihen kuuluu tiedon hyödynnettävyys ongelmanratkaisussa, oppijaa askarruttaviin kysymyksiin vastaamista, erilaisten tulkintojen huomioimista, sekä tiedon solmimista suurempiin kokonaisuuksiin. (Opetushallitus 2012, 44-45.)



## 5 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITTEET, TUOTOS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Opinnäytetyö on toiminnallinen kehittämistyö, jonka aineisto koottiin kirjallisuuskatsauksella luotettavasta, kansainvälisestä tutkimustiedosta. Kehittämistyön tarkoituksena oli selvittää happi-15-veden käytettävyyttä sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa. Lisäksi verrattiin happi-15-veden ominaisuuksia muihin PET/TT-tutkimuksissa käytettäviin radiolääkkeisiin sekä eriteltiin PET/TT-tutkimusten riskianalyysia. Kehittämistyön tavoitteena oli tuoda tietoa happi-15-veden käytöstä helpommin saataville. Kehittämistyön tuotoksena saatiin kirjallisuuskatsauksen tuloksista koottu taulukko, jonka antamaa tietoa voidaan hyödyntää Savonia-ammattikorkeakoulussa röntgenhoitajien koulutuksessa. Tuotoksesta voivat hyötyä myös radiografiatyön ammattilaiset. Tuotos on Internetissä Theseus-tietokannassa helposti saatavilla.

Tutkimuskysymykset:

1. Mitä happi-15-vedellä voidaan PET/TT-menetelmällä tutkia sydänlihasperfuusiosta?
2. Miten happi-15-vettä tuotetaan PET/TT-tutkimuksia varten?
3. Miten happi-15-vettä käytetään sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa?
4. Millaisia ovat happi-15-veden ominaisuudet verrattuna muihin sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksissa käytettäviin radiolääkkeisiin?
5. Millaisia ovat PET/TT-tutkimukseen happi-15-vedellä liittyvät riskit verrattuna muihin isotooppilääketieteen tutkimuksiin?

## 6 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

Opinnäytetyö oli toiminnallinen kehittämistyö, joka toteutettiin yksilötyönä osana Savonia-ammattikorkeakoulun radiografian ja sädehoidon koulutusohjelmaan kuuluvia opintoja. Yhteistyötä tehtiin Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen osaston, Turku PET Centren sekä Hidex OY:n kanssa.

### 6.1 Menetelmä ja aineiston keruu

Toiminnallinen kehittämistyö tavoittelee käytännön toiminnan kehittämistä. Kehittämistyö voidaan jakaa kahteen vaiheeseen: produktiin eli toiminnalliseen osuuteen, sekä raportointiin, eli opinnäytetyöprosessin dokumentointiin ja arviointiin. Toiminnallisen kehittämistyön toteutus vaatii opiskelijalta tutkivaa ja kehittävää työskentelyä. Opiskelija toteuttaa tutkimusta selvityksellä, jolla hankitaan tietoa kehittämistyöhön. Tutkiva lähestyminen ilmenee siten, että työssä tehdyt valinnat perustellaan ja sitä pohditaan kriittisesti. Teoreettinen lähestyminen pohjustaa kehittämistyötä, kun työn perustaksi kerätään teoreettinen viitekehys. (Lumme, Leinonen, Leino, Falenius ja Sundqvist 2006.) Opinnäytetyön teoreettinen viitekehys johdattelee aiheeseen ja esittelee työn teoreettisen kontekstin, eli mihin teoriaan ja käsitteisiin kehittämistyö ja kirjallisuushaun tutkimuskysymykset perustuvat (Opinnäytetyöpakki). Teoreettisen viitekehysten kokoaminen aloitettiin kirjallisuushaulla alan keskeisistä teoksista. Teoreettinen viitekehys koottiin opinnäytetyön suunnitelmavaiheessa.

Kehittämistyön aineistonkeruumenetelmänä käytettiin kirjallisuuskatsausta. Kirjallisuuskatsauksella tarkoitetaan perehtymistä tieteellisiin julkaisuihin etsien niistä vastausta tutkimuskysymyksiin. Katsauksen tavoitteena on koota tutkimuksen kannalta oleellinen tieto. Kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmänä tarkoittaa tieteellisen tiedon keräämistä niin, että hakuprosessi on toistettavissa, mikä edellyttää haun huolellista dokumentointia. Katsausta suunniteltaessa määritetään tutkimuskysymykset. Kysymyksiä tarkennetaan tarpeen mukaan. Rajausta varten määritetään ehtoja, joiden mukaan löydettyjä julkaisuja karsitaan ja valitaan oleellimmat. (Salanterä ja Hupli 2003, 24–27.) Kirjallisuuskatsaus suoritettiin tieteellisten julkaisujen tietokannoissa Cochrane Library (Terveysportti), PubMed, ScienceDirect ja Medic. Turku PET Centren kotisivujen ”Publications”-listaa sekä löydettyjen julkaisujen referenssilistoja käytettiin hyödyksi. Hakusanoina tietokannoissa käytettiin ”PET”, ”PET/TT” OR ”PET/CT”, ”15o-h2o”, ”myocardial perfusion imaging”, ”myocardial perfusion”, ”oxygen-15”, ”oxygen-15-labeled water”. Suomenkielisessä Medic-tietokannassa käytettiin hakusanoja: ”15o-h2o”, ”sydänlihasperfuusio\*”, ”PET”, ”PET/TT” OR ”PET/CT”, ”happi-15\*”. Suomenkielisiä julkaisuja ei onnistuttu löytämään. Hakusanoja jouduttiin karsimaan, jotta halutut julkaisut löytyivät, ja niitä täytyi valita lisää hakuprosessin aikana sen mukaan, millaista aineistoa milläkin hakusanoilla löytyi. Tuottavimmat haut suoritettiin PubMedissa hakusanoilla ”pet” and ”oxygen”. Halutun aineiston löytäminen oli työlästä. Aihealueen tuntemuksen kasvaessa päädyttiin valitsemaan hakusanoiksi esimerkiksi ”molecular imaging” ja ”nuclear medicine”.

Kirjallisuushakua suoritettiin tietokannoissa useiden päivien aikana. Tietokantahauilla ei useinkaan löytynyt montaa kriteerit täyttävää julkaisua, mutta yhdenkin osuman ansiosta päästiin käsiksi tähän

liitettyihin suositelluihin artikkeleihin, ja usein sieltä löytyi lisää haluttuja julkaisuja aiheesta. Kirjallisuushakujen tulokset on esitetty taulukossa, jonka sarakkeissa on käytetyt tietokannat, hakusanat tai kriteerit, hakutulokset ja valittujen julkaisujen määrä (TAULUKKO 1.).

**Taulukko 1.** Taulukko kirjallisuushausta.

<b>Tietokanta</b>	<b>Hakusanat/kriteerit</b>	<b>Hakutulokset</b>	<b>Valitut aineistot</b>
<b>PubMed</b>	"pet", "oxygen",	2397	17
<b>PubMed</b>	"myocardial perfusion", "PET/CT", "oxygen-15", "15oh2o", "h215o", "nuclear imaging", "positron emission tomography"		
<b>PubMed</b>	"hybrid PET/CT and SPECT/CT imaging"	6	1
<b>Medic</b>	"sydänlihasperfuusio", "pet", "happi-15"; "radiografia"+"kajander"	0	0
<b>Turku Pet Centre: publications</b>	Imaging-väilehti	41	3
<b>ScienceDirect.com</b>	"positron emission tomography", "h215o"	1555	2
<b>ScienceDirect.com</b>	Kirjoittaja: Knuuti. Vuodet: 2012, 2013, 2014.	10	
<b>ScienceDirect.com</b>	Julkaisutyyppi: lehti, kirja. Aihealue: PET. Vuodet: 2014-2005.	13	2
<b>Referenssit - &gt; PubMed</b>	"Tutkimuksen nimi"		15
<b>Referenssit - Google-haku</b>	"Tutkimuksen nimi"		2
<b>Suomen Kardiologinen Seura: Sydänääni-lehti</b>	Teemanumero: sydämen kuvantaminen		1
<b>Yhteistyökumppaneilta saatu materiaali</b>			
<b>Turku PET Centre</b>	Happi-15-veteen liittyvää materiaalia	2	1
<b>Hidex Oy</b>	Radiovesigeneraattoriin liittyvää materiaalia	2	2
<b>KYS isotooppilääketiede</b>	Happi-15-veteen, syklotroniin ja PET-kuvantamiseen liittyvää materiaalia	3	1

Aineiston valinta perustui hyväksymiskriteereihin. Kolmivaiheisessa valinnassa käytiin ensiksi aineistoa läpi ja valittiin otsikoiden perusteella aiheeseen kuuluvat julkaisut. Tutkimussuunnitelman mukaan otsikoiden perusteella aiottiin valita vain ne julkaisut, joissa on mainittu sydänlihasperfuusion kuvantaminen sekä PET/TT-menetelmä, mutta tätä hakukriteeriä oli väljennettävä, jotta aineistoa saatiin tarpeeksi. Otsikoiden perusteella valikoiduista julkaisuista luettiin tiivistelmä. Suunnitelman mukaisesti tiivistelmässä tuli olla maininta happi-15-vedestä tai nopeasti puoliintuvista isotoopeista. Mikäli tämä ehto täyttyi, tallennettiin julkaisu myöhemmäksi tarkempaa tarkastelua varten. Aineistoa kertyi näin 49 julkaisua. Julkaisujen tuli täyttää tieteellisen julkaisun vaatimukset: niiden täytyy tuoda uutta tietoa aiheesta, tutkimustulosten täytyy olla todennettavissa, julkaisussa käytetty kieli ja julkaisukanava palvelevat alan ammattilaisten tarpeita ja julkaisukanavan tulee tukea julkaisun luotettavuutta (Opetusministeriö 2010). Lehtiartikkeleita arvioitaessa tarkistettiin, että kirjoittaja on tieteellisesti pätevöitynyt, missä artikkeli on julkaistu sekä onko artikkelin tarkastanut alan asiantuntija. Artikkelin luotettavuutta lisää, jos kirjoittaja on pohtinut artikkelissa käytetyn tiedon sovellettavuutta ja luotettavuutta. (Salanterä ja Hupli 2003, 22.)

Valittujen julkaisujen soveltuvuutta pohdittiin tallennettua aineistoa tarkasteltaessa. Lopullinen aineiston valinta perustui sisäänottokriteereihin, jotka määräytyivät tutkimuskysymysten kautta. Tutkimuskysymysten mukaisesti selvitettiin, mitä happi-15-vedellä voidaan tutkia sydänlihasperfuusiosta PET/TT:llä, miten happi-15-vettä käytetään sekä millainen happi-15-vesi on verrattuna muihin PET-radiolääkkeisiin. Tätä tutkimuskysymystä tarkennettiin rajaamalla se yleisesti käytettyihin  $^{13}\text{NH}_3$ - ja  $^{82}\text{Rb}$ -radiolääkkeisiin. Sydänlihasperfuusion tutkimus nivoutuu kiinteästi sepelvaltimosairauden (coronary artery disease, CAD) diagnostiikan ympärille, joten etsittiin tietoa happi-15-veden käytöstä sen tutkimuksissa. Aineistosta hylättiin julkaisut, jotka eivät kohdentuneet tutkimukseen tarpeeksi tarkasti, tai eivät lainkaan vastanneet tutkimuskysymyksiin.

Kirjallisuushakujen lisäksi aineistoksi saatiin KYS:n isotooppilääketieteen osaston laatima selvitys perustettavasta  $^{15}\text{O}$ -linjasta (Hakulinen 2014), skannattua materiaalia PET-kuvantamisesta. Hidex OY:n yhteistyökumppanilta saatiin kirjallista esittelymateriaalia radiovesigeneraattorista (RVG) sekä ohjekirja (Hidex Oy 2014). Turku PET Centrestä saatiin selvitykset happi-15-veden tuotannosta ja annostelusta sekä laaduntarkkailusta (Turku PET Centre 2014a; Turku PET Centre 2014b).

Yhteistyökumppaneihin Turku PET Centressä ja KYS:ssa oltiin yhteydessä sähköpostitse, ja lisäksi kävin KYS:ssa keskustelemassa aiheesta 18.09.2014.

Tutkimusaineisto järjestettiin kehittämistyön tuotoksena syntyneeseen taulukkoon (LIITE 1. Taulukko tutkimusaineistosta). Tuotos julkaistiin suomalaisten ammattikorkeakoulujen Theseus-tietokannassa ([www.theseus.fi](http://www.theseus.fi)) opinnäytetyöraportin liitteenä. Tuotos luovutettiin Savonia-ammattikorkeakoulun opetuskäyttöön ja se on Internetissä saatavilla radiografiatyön ammattilaisille. Tuotos luovutettiin myös KYS:n isotooppilääketieteen yksikön ja Turku PET Centren käyttöön, ja kopio opinnäytetyöstä lähetettiin pyynnöstä Hidex OY:n yhteyshenkilölle.

## 6.2 Aineiston analyysi ja kuvaus

Kehittämistyössä tarkasteltiin happi-15-veden käytettävyyttä PET/TT-hybridikuvantamisessa. Aineiston analyysissä käytettiin teoriajohtoista sisällön erittelyä, koska kirjallisuuskatsaus kuuluu teoreettisen tutkimuksen piiriin. Teoriajohtoisessa analyysissä käsitteistö on valmiina ja ilmiö on tunnettu. Tutkimusaineisto koostui tieteellisistä tutkimuksista ja artikkeleista sekä yhteistyökumppaneilta saaduista materiaaleista ja tiedonannoista. Tutkimuskysymykset ohjasivat aineiston erittelyä ja koontia. (Saaranen-Kauppinen ja Puusniekka 2014.)

Tutkimusaineistoon valikoitui 18 julkaisua. Aineisto koostui suurimmaksi osaksi englanninkielisistä tieteellisistä julkaisuista. Lisäksi saatiin aineistoa yhteistyökumppaneilta. Tutkimusaineistosta suurin osa oli katsausartikkeleita (12), joissa asiantuntijat kokosivat alan julkaisuja ja tutkimuksia. Julkaisujen takana on alan asiantuntijoita hyvin laajasti eri puolilta maailmaa; Suomesta Turku PET Centrestä, USA:sta mm. Minneapolisin yliopistosta ja Baltimoresta, Kanadasta mm. Ottawan yliopistosta, Kreikasta, Irlannista, Italiasta, Sveitsistä ym. Tutkimusaineistoon kuului myös alkuperäisiä tutkimusartikkeleita määrällisistä tutkimuksista. Näissä tutkimuksissa oli selvitetty sydänlihasperfuusion PET-kuvantamisen kliinistä arvoa happi-15-vedellä suoritettuna (Kajander ym. 2011), rasisutuskuvauksella sepelvaltimosairaudesta kärsivien potilaiden sydämen fysiologista toimintaa iskeemisillä alueilla (Yoshinaga ym. 2003) sekä PET/TT-menetelmän soveltuvuutta sepelvaltimosairauden tutkimukseksi (Namdar ym. 2005). Kajanderin ym. tutkimusartikkelissa kuvattiin sydänlihasperfuusion tutkimusprotokolla Turku PET Centressä PET/TT:llä käyttäen happi-15-vettä. Tutkimus oli löydetyistä paras, sillä se oli uusien, ja vastasi parhaiten tutkimuskysymyksiin. Yksi tärkeistä katsauksella löytyneistä aineistoista oli ”Diagnosis and Prognosis in Cardiac Disease Using Cardiac PET Perfusion Imaging” (Ziadi, Dekemp, Yoshinaga ja Beanlands 2010) joka on osa kardiologisen kuvantamisen teosta ”Clinical Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions” (toim. Zaret ja Beller 2010). Tutkimuskysymysten ulkopuolelta päätettiin tuloksiin hyväksyä myös riskianalyysi (Knuuti ym. 2013). Tutkimuksiin liittyvät riskit ja säteilysuojelu ovat röntgenhoitajan työn näkökulmasta kiinnostava ja merkittävä aihe.

### 6.3 Tulokset

Kirjallisuuskatsauksella haettiin vastauksia tutkimuskysymyksiin. Kirjallisuuskatsauksen tulokset on koottu tutkimuskysymysten mukaisesti.

**Mitä happi-15-vedellä voidaan tutkia sydänlihasperfuusiosta PET/TT-menetelmällä.** PET-tutkimuksella voidaan turvallisesti ja luotettavasti tunnistaa sepelvaltimosairauksia ja arvioida niiden riskejä (Small ym. 2013; Beller 2010, 195-196). Hybridikuvantaminen PET/TT-laitteella on tutkimusten mukaan todella tarkka (92 %) (Kajander ym. 2011), sensitiviinen ja spesifinen CAD:n tutkimusmenetelmä (90 % ja 98 %) (Namdar, Hany, Koepfli ym. 2005). Kajanderin ym. tutkimuksen perusteella absoluuttinen sydänlihasperfuusion määrittäminen PET:llä on hyvin tarkka (92 %) tutkimusmenetelmä, ja sillä saavutetut tutkimustulokset ovat vain harvoin virheellisiä (positiivinen ennustearvo 86 % ja negatiivinen ennustearvo 97 %). Tutkimuksen ”Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion with <sup>15</sup>O-Water in Coronary Artery Disease” ansiosta saatiin tietoa siitä, miten suuri merkitys kvantitatiivisella perfuusiomittauksella on verrattuna perinteiseen,

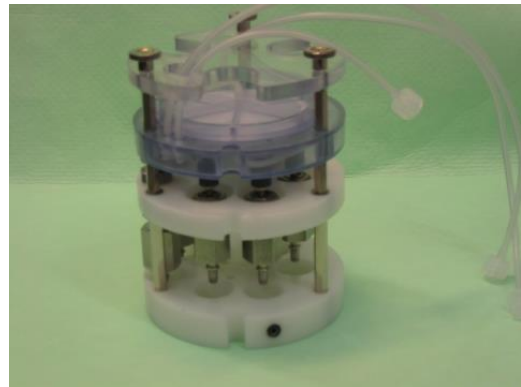
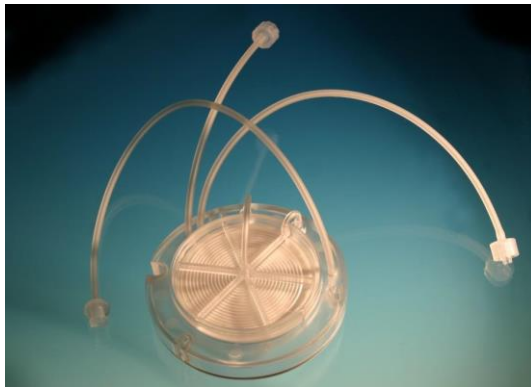
sepelvaltimoiden välisten erojen vertailuun perustuvaan perfuusiotutkimukseen. Tutkimuksen mukaan kvantitatiivinen perfuusiotutkimus oli huomattavasti tarkempi, ja positiivinen sekä negatiivinen ennustearvo olivat suuremmat: 92 %, 86 % ja 97 %, kun vertailututkimuksella saavutettiin arvot 73 %, 61 % ja 83 %. (Kajander ym. 2011, 678-684.) Sepelvaltimoiden kvantitatiivinen PET-tutkimus antaa yksilöllisen fysiologisen tiedon sepelvaltimoiden toiminnasta. Fysiologisen toiminnan päättelemisen pelkästään anatomisen tutkimuksen pohjalta on epäluotettavampaa. (Gould ym. 2013.) PET/TT-hybridilaitteen ansiosta voidaan luotettavasti arvioida stenoosin vaikeusastetta anatomisesti ja fysiologisesti. Pelkkä TT-angiografia antaa usein virheellisesti vakavamman löydöksen kuin fysiologinen tutkimus. (Ziadi ym. 2010.)

PET-tutkimuksella voidaan määrittää absoluuttinen sydänlihaksen läpivirtausarvo (absolute myocardial blood flow, MBF) keräämällä dynaaminen kuvausdata tutkimuksen ensimmäisten minuuttien aikana. PET on ainoa tutkimusmenetelmä, jolla sen määrittäminen on tällä hetkellä mahdollista. Knuuti ja Saraste Turku PET Centrestä ovat käsitelleet sydänlihasperfuusiotutkimuksen klinisen käytön kehitystä artikkelissaan "Advances in clinical application of quantitative myocardial perfusion imaging". PET-tutkimuksella voidaan kvantitatiivisesti määrittää MBF-arvo sekä sydänlihaksen verettymisarvo (myocardial flow reserve, MFR). MBF-mittauksen yksikkö on ml/minuutti/g kudosta. Näiden määritysten ansiosta voidaan arvioida CAD:n vakavuutta, sillä MBF ja MFR korreloivat kyseisten valtimoiden stenoosin vaikeusasteen kanssa. Siten myös potilailla, joilla ei ole ollut sydänlihaksen infarktia, vaan jotka sairastavat kroonista sepelvaltimotautia, kvantitatiivinen MBF:n ja MFR:n määrittäminen mahdollistaa taudin funktionaalisen merkittävyyden arvioinnin. Nämä tutkimusmenetelmät eivät kuitenkaan ole vielä laajasti kliinisessä käytössä ja niiden diagnostisesta käytettävyydestä iskemiaa sairastavilla potilailla on rajallisesti tutkimustietoa. Monisepelvaltimosairauden diagnosointia MFR:n määrittämisellä käyttäen <sup>82</sup>Rb PET-tutkimusta on tutkittu, ja sen todettiin olevan sensitiivinen menetelmä (88 %, N=120). Tutkimusten perusteella MFR:n määrittäminen on itsenäisenä tutkimuksenaankin hyvä menetelmä monisepelvaltimosairauden havaitsemiseksi, ja se tuo lisää diagnostista arvoa sydänlihasperfuusion tutkimukseen. (Knuuti ja Saraste 2012.)

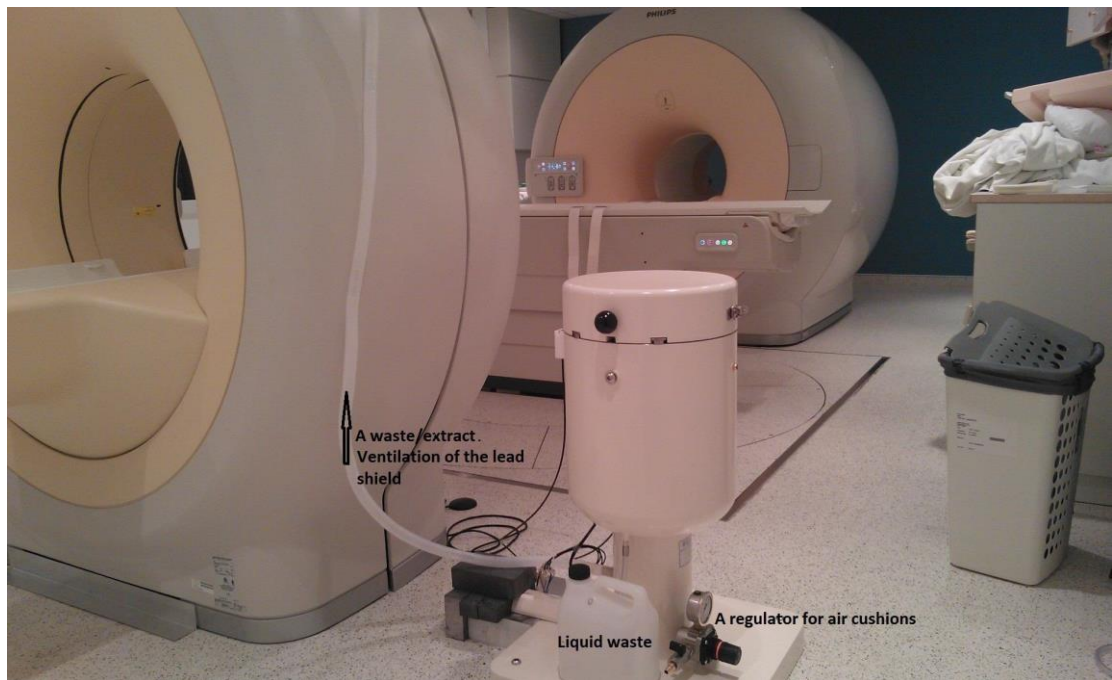
Perfuusiotutkimuksen ja MBF-arvon määrittäminen väliset erot ovat mahdollisia kolmessa potilasryhmässä: ensiksikin kolmen sepelvaltimon tautia sairastavat potilaat, joilla perfuusio on alentunut jokaisessa suonessa eikä vertailua terveiden ja sairaiden suonten välille näin saada. Toiseksi potilaat, joilla havaitaan sepelvaltimosairaus, mutta vain vakavin perfuusiomuutos tulkitaan patologiseksi ja paras virtausalue virheellisesti normaaliksi, vaikka kaikkien kolmen suonen toiminta on heikentynyt. Kolmas ryhmä, jossa poikkeamia esiintyy, ovat potilaat, joilla mitataan korkea MBF-arvo ja sen normaalia vaihtelua, mutta kuitenkin epätasainen radiolääkkeen jakauma. Näillä potilailla perfuusiotutkimuksen tulkinta voi olla väärä positiivinen, kun taas kvantitatiivisella analyysillä voitaisiin erottaa alueittain heikentynyt perfuusio paikallisista vaihteluista normaalissa sydänlihasperfuusiossa. (Knuuti ja Saraste 2012.) Tutkimuksen "Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion with <sup>15</sup>O-Water in Coronary Artery Disease" perusteella MBF:n määrittäminen on merkittävässä roolissa sydänlihasperfuusion tutkimisessa, ja kuten odotettiin, useamman sepelvaltimon sairaus saatiin havaittua tarkemmin (Kajander ym. 2011, 678-684).

**Miten happi-15-vettä tuotetaan.** Radioaktiivinen  $^{15}\text{O}$ -kaasu tuotetaan syklotronilla. Syklotronin kohtiokaasuna on 99 % typpeä ( $^{14}\text{N}_2$ ) ja 1 % happea ( $^{16}\text{O}_2$ ). Tuotannon ydinreaktio on  $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ . (Turku PET Centre 2010.) Kaasun saattaminen  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ -radiolääkkeeksi, happi-15-vedeksi (radiovesi), vaatii erityisen generaattorin. Radiovesituotantoon vaadittavia laitteita on kehitelty vuosien saatossa. Ensimmäinen, jatkuvaan infuusioon pystyvä laite kehiteltiin 1986, ja 1990-luvulla laitteistoon liitettiin tietokone, jolla infuusiota voitiin ohjelmoida. Näin pystyttiin kehittämään automatisoitu laitteisto, jolla radiovettä voidaan tuottaa jatkuvasti. (Bradley, Sajjad ja Rottenberg 1994.) Tekninen kehitys ja uudet keksinnöt ovat vieneet tuotantolaitteita eteenpäin harppauksin. Suomessa tällaisen laitteiston, eli radiovesigeneraattorin (radiowater generator, RWG), nykyaikaista versiota valmistaa Hidex Oy (Turku, Suomi). Syklotronilla tuotettu  $^{15}\text{O}$ -kaasu ohjataan radiovesigeneraattoriin, jossa kaasu yhdistetään vetyyn 700-asteisessa polttouunissa kulkevassa kvartsiputkessa. Näin saatava radioaktiivinen vesihöyry ohjataan edelleen kuvantamisyksikköön.

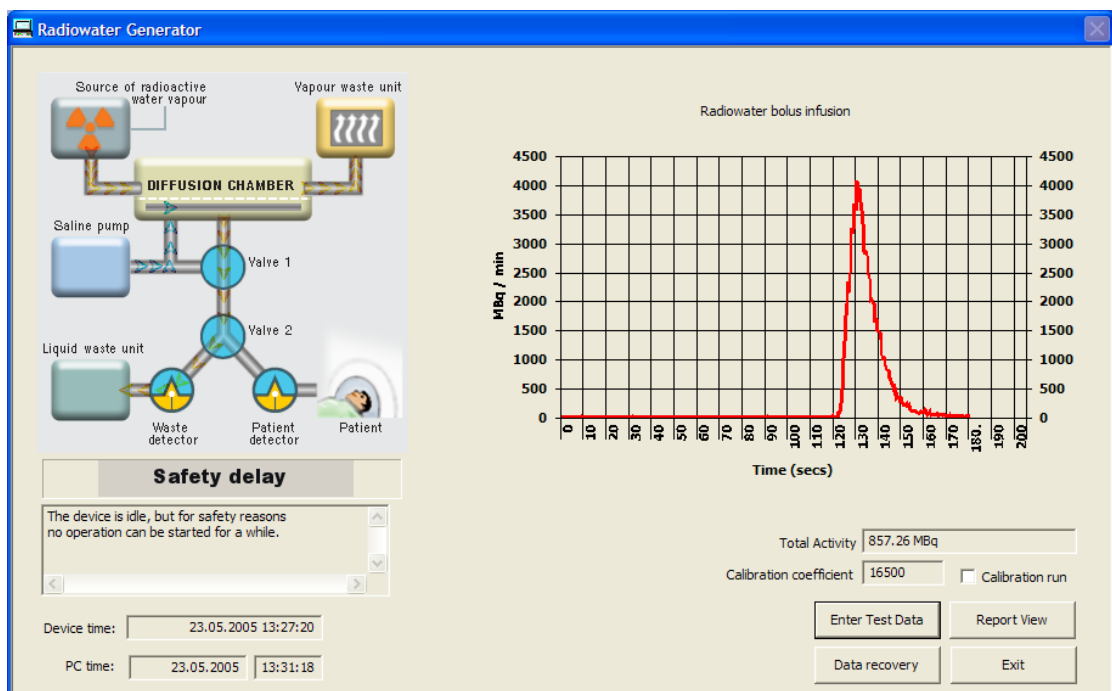
KYS:n perustettavassa radiolääketuotannossa  $^{15}\text{O}$ -kaasu johdetaan noin 170 metrin matka syklotroni-bunkkerista kuvantamisyksikköön (Hakulinen 2014). Potilaan vierellä radioaktiivinen vesihöyry yhdistetään suolaveteen diffuusiokammiossa, jossa on kaksi suodatinta, hydrofiilinen ja hydrofobinen. Näin saatavaa radiovettä valmistetaan jatkuvasti tutkimusta valmistellessa. Valmistelujen aikana sitä kierrätetään jäännöskelassa. Kun radiovettä halutaan käyttää, määritetään aika, jossa laitteisto kerää radiovettä määrätyn aktiivisuuden verran, ja tämän jälkeen aktiivisuus voidaan infusoida potilaaseen. Diffuusiokammio (Kuva 1) on steriili laitteiston osa, joka tulee vaihtaa jokaisen potilaan välillä. Se kiinnitetään moduuliin (kuva 2), joka sijaitsee lyijysuojatun laitteiston (kuva 3) sisällä. Radiovesigeneraattoria ohjelmoidaan ja ohjataan tietokonepääteeltä erityisellä ohjelmistolla (kuva 4). Pääte sijoitetaan tutkimusyksikön valvonta-alueelle, missä ohjataan muutakin tutkimuslaitteistoa. (Hidex Oy 2014.) Turku PET Centressä radioveden valmistelussa työskentelee laboratoriohoitajia (Keskitalo 2014).



Kuva 1. Diffuusiokammio (Hidex Oy 2014). Kuva 2. Moduuli (Hidex Oy 2014).



Kuva 3. RVG-laitteisto asennettuna PET/TT-laitteiston vieressä Turku PET Centressä (Hidex Oy 2014).



Kuva 4. RVG-ohjelmisto (Hidex Oy 2014).

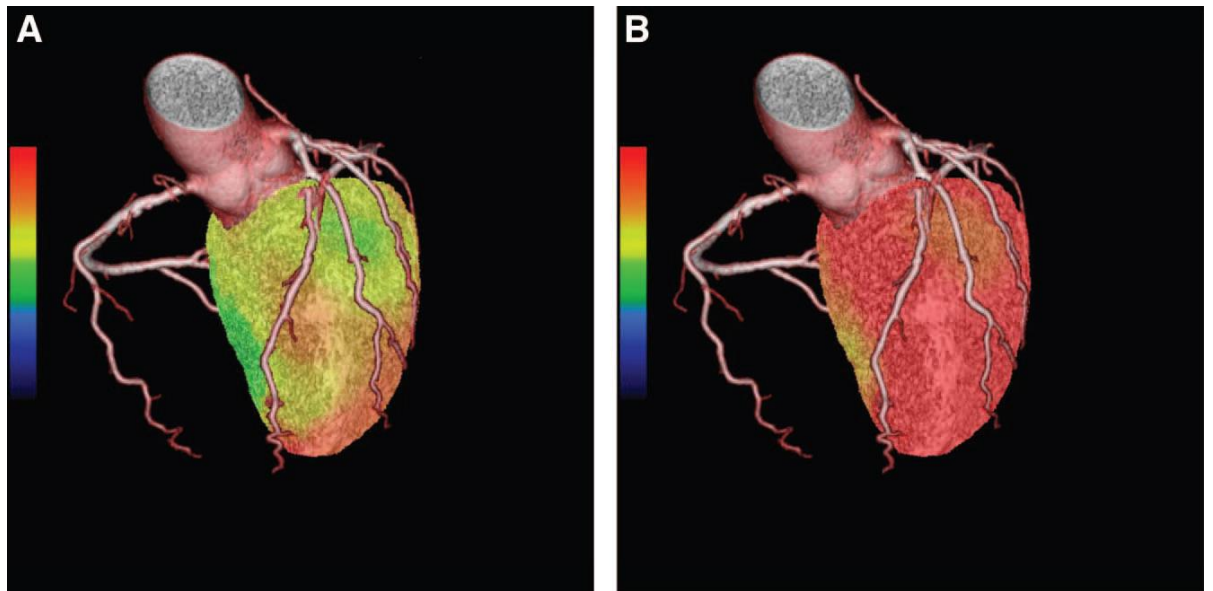
**Happi-15-veden käyttö PET/TT-tutkimuksessa.** Kuvausprotokollaan kuuluu lepo- ja rasituskuvaus. Rasituskuvaus voidaan toteuttaa useiden eri protokollien mukaisesti: rasitus voidaan aikaansaada fyysisellä harjoitteella tai farmakologisesti eri lääkeaineilla. Fyysinen rasitus antaa paremman tutkimusarvon, mutta PET-tutkimuksessa se on käytännössä mahdotonta niissä käytettävien isotooppien nopean puoliintumisen vuoksi. Aktiivisuus vähenee niin nopeasti, että kuvaus olisi suoritettava liian pian rasituksen jälkeen, jolloin potilaan hengästyminen aiheuttaa kuvaan ns. diaphragmatic creep -artefaktia. Tällöin pallean liike häiritsee sydämen sisäseinämään kertyneen aktiivisuuden mittausta, jolloin tutkimustulos näyttää virheellisesti sisäseinämän



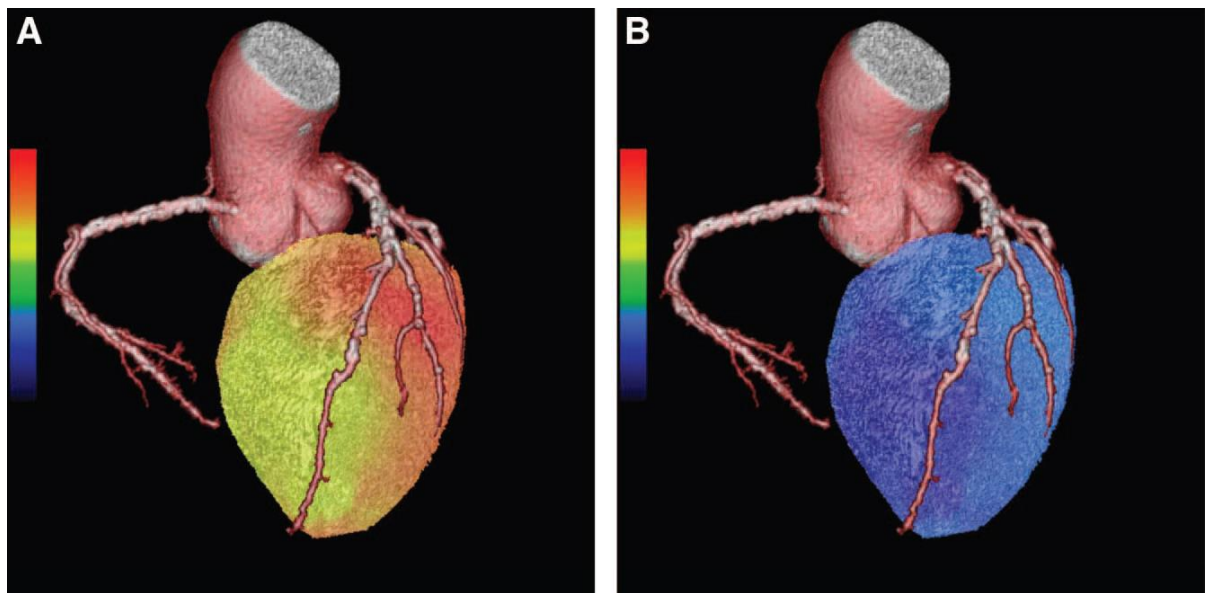
iskemialta. (Small ym. 2013.) PET/TT-kuvauksen tahdistaminen kardiologisesti eli sydämen toimintarytmin mukaan kehitettiin 1990-luvulla. Sen ansiosta saadaan entistäkin tarkempaa ja spesifisempää tietoa sydämen toiminnasta. Tahdistusmenetelmän käyttöönoton myötä moniselitteisten tutkimustulosten määrä laski sekä oikeiden negatiivisten tutkimustulosten määrä nousi. (Small ym. 2013.)

Tutkimukseen "Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion with <sup>15</sup>O-Water in Coronary Artery Disease" sisältyneet PET/TT-tutkimukset suoritettiin käyttäen happi-<sup>15</sup>-vettä aktiivisuudella 900-1100 MBq. Happi-<sup>15</sup>-vesi tuotettiin RVG:lla (Hidex Oy). Lepokuvauksessa happi-<sup>15</sup>-vesibolus injisoitiin laskimoon 15 sekunnin aikana nopeudella 10 ml/min. Dynaaminen, tahdistamaton sydämen kuvaus suoritettiin 4 minuutin ja 40 sekunnin aikana. 10 minuutin kuluttua potilaille suoritettiin adenosiniin avulla farmakologinen rasituskuvaus. Adenosini-infuusio aloitettiin potilaille kaksi minuuttia ennen kuvausta, ja sitä jatkettiin kuvauksen ajan annoksella 140 mikrog/kg/minuutti. Perfuusiotutkimukset analysoitiin validoiduilla ohjelmistoilla: absoluuttinen läpivirtaus (absolute blood flow, ABF) laskettiin käyttäen standardoitua anatomista pohjakuvaa ja Carimas-ohjelmistoa (Turku Pet Centre). PET-kuvadata fuusioitiin TT-tutkimuksen anatomiseen kuvausdataan. ABF-arvon ollessa alle 2,5 ml/g/minuutti rasituskuvauksessa tulkittiin kyseinen alue epänormaaliksi.

Tutkimuksessa poikettiin perinteisestä perfuusiotutkimuksen protokollasta siten, että vertailututkimuksen perfuusiodataa ei kuvattu visuaalisesti, vaan käytettiin määritettyjä MBF-arvoja analyysin pohjatietona myös perfuusion vertailututkimuksessa. Tästä tutkimusdatasta luotiin läpivirtauksen parametriset kuvaukset (Parametric images). Skaalaus suoritettiin kahdella eri tavalla: automaattisesti, jolloin vertailututkimuksessa parhaiten verettynyt alue kuvataan kirkkaimmalla värillä huolimatta siitä, mikä todellinen verenvirtaus on ollut, ja muiden alueiden värit kuvaavat eroa parhaaseen alueeseen, sekä manuaalisesti, jolloin tietty virtaussuureen (ml/g/min) arvo kuvaa ennalta määrättyä väriä. Tutkimuksessa saatiin myös virheellisiä tuloksia: kun radiolääkkeen avulla mitatun virtauksen ja todellisen virtauksen ero on lineaarinen, vaikkakin happi-<sup>15</sup>-vedellä vastaavuus on suuri, voi vääriä tulkintoja esiintyä. Kvantitatiivisella analyysillä (quantitative blood flow analysis) tämä virhe vältetään. Kuvissa on virheellinen positiivinen tutkimus (kuva 5), jossa normaali perfuusio on kuvattu keltaisena tai punaisena, ja alentunut vihreänä tai sinisenä. Kuvassa on vertailututkimuksella saatu radiolääkejakauma PET/CT-angiografiakuviissa automaattisella väriskaalauksella (A) sekä kvantitatiivinen sydänlihasperfuusion mittausta (B). Potilaalle suoritettu invasiivinen koronaariangiografia diagnosoitiin normaaliksi. Toisessa kuvassa (kuva 6) on virheellinen negatiivinen tutkimus, jossa ei ole ilmennyt, että sepelvaltimoiden verenkierto on vaarallisesti heikentynyt kaikkien kolmen sepelvaltimon alueella. Potilaan koronaariangiografian löydös oli vakava monisepelvaltimosairaus. (Kajander ym. 2011, 678-684.)



Kuva 5. Virheellinen positiivinen sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimus. Kuva A on tuotettu automaattisella skaalauksella, ja tuloksena on saatu virheellisesti alentunut sydänlihasperfuusio. Kuva B on tuotettu manuaalisesti ja siinä näkyy sepelvaltimoiden todellinen, normaali toiminta. (Kajander ym. 2011, 678-684.)



Kuva 6. Virheellinen negatiivinen sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimus. Kuva A on tuotettu automaattisella skaalauksella, ja vääristyneessä tutkimustuloksessa perfuusio näkyy normaalina. Kuva B on tuotettu manuaalisesti ja siitä ilmenee, että perfuusio on kaikkien sepelvaltimoiden alueella heikentynyt. (Kajander ym. 2011, 678-684.)

**Happi-15-veden ja muiden radiolääkkeiden välisiä eroja.** Kullakin radioaktiivisella isotoopilla on erilainen spatiaalinen resoluutio eli erotuskyky johtuen niiden eri pituisista kantamista kudoksessa (Hakulinen 2014). Tämä fysikaalinen ominaisuus vaikuttaa isotooppien käytettävyyteen. Oheiseen taulukkoon on eritelty tyypillisimpien PET-radioisotooppien ominaisuuksia (taulukko 2) sekä esimerkkejä efektiivisistä annoksista eri PET-radioisotoopeilla suoritetuissa sydänlihasperfuusion PET-tutkimuksissa (taulukko 3).

**Taulukko 2.** Tyypillisimpien PET-radioisotooppien ominaisuuksia (Ziadi ym. 2010).

	<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>Positronin kuduskantama</b>	<b>Positronin energia (keskimäärin)</b>	<b>Injisoitava aktiivisuus</b>
<b><sup>13</sup>NH<sub>3</sub></b>	9.96 min.	0,57 mm	0,49 MeV	750 MBq
<b><sup>82</sup>Rb</b>	76 s	2,60 mm	1,48 MeV	2200 MBq
<b><sup>15</sup>O</b>	122 s	1,02 mm	0,74 MeV	1500 MBq
<b><sup>18</sup>F</b>	110 min	0,23 mm	0,25 MeV	370 MBq

**Taulukko 3.** Efektiivinen annos eri PET-radioisotoopeilla suoritetuissa sydänlihasperfuusion tutkimuksissa (Einstein ym. 2007; Ziadi ym. 2010; Anagnostopoulos ym. 2013).

	Einstein ym. 2007	Ziadi ym. 2010	Anagnostopoulos ym. 2013
<b><sup>13</sup>NH<sub>3</sub></b>	2,4	1,5 mSv	< 3 mSv
<b><sup>82</sup>Rb</b>	4,6	1,4 mSv	-
<b><sup>15</sup>O</b>	2,5	1,7 mSv	< 3 mSv
<b><sup>18</sup>F</b>	7,0	7,0	n. 7 mSv

PET/TT-tutkimus happi-15-vedellä on mahdollisesti paras tutkimusmenetelmä ("the gold standard") absoluuttisen virtauksen määrittämisessä. <sup>15</sup>O on vapaasti diffusoituva. Virtausarvot ja metabolia eivät vaikuta sen kulkeutumiseen sydänlihaksessa. Kammiovereen kulkeutuva aktiivisuus häiritsee kuvan luomista, sillä sydänlihakseen kertynyt aktiivisuus on eroteltava siitä matemaattisesti. Happi-15:sta kliininen käyttö on rajoitettua. (Ziadi ym 2010). Anagnostopoulos ym. tutkimuksen mukaan PET on paras tutkimusmenetelmä sydänlihasperfuusion määrittämiseksi, ja happi-15-vesi on ideaalisin radiolääke. Se diffusoituu vapaasti plasman kalvojen läpi ja tuottaa lineaarisen yhtälön sydämen verenottokyvyn ja sydämen verenvirtauksen välillä myös silloin, kun virtaus on korkea. Matemaattisilla malleilla saadaan täsmällinen sydänlihasperfuusion mittausta, vaikkakin alueellista perfuusiota on vaikeaa saada kuvannettua vasemman kammion veren aktiivisuuden vuoksi. (Anagnostopoulos ym. 2013.)

<sup>13</sup>N- ja <sup>82</sup>Rb-isotoopit eivät ole metabolisesti reagoimattomia, kuten happi-15. <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> diffusoituu vapaasti hiusverisuoniin ja solukalvojen läpi ja varastoituu sydänlihaskudokseen, jossa se joko osallistuu <sup>13</sup>N-glutamiini-synteesiin tai diffusoituu takaisin verisuoniin. <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> varastoituu kudokseen n. 90 % sydämen lepotilassa, joten vain hyvin pieni osa siitä palaa verenkiertoon. (Ziadi ym. 2010;

Anagnostopoulos ym. 2013.) Virtauksen ylittäessä 2,5 ml/min/g varastoitumisen suhde virtaukseen ei ole enää lineaarinen, jolloin tutkimus vaatii matemaattisen korjauslaskelman. Sydänlihaskertymä voi olla epätasainen. Kuvanlaatu voi heikentyä radioisotoopin kertyessä maksaan. Tupakoivilla, keuhkohtaumatautia sairastavilla tai vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivillä potilailla radioisotooppi voi kertyä keuhkoihin.  $^{82}\text{Rb}$ :a tuotetaan generaattorilla strontium-82:sta ( $T_{1/2} = 25,5$  päivää), joka on käyttökelpoinen 6-8 viikkoa. Siten  $^{82}\text{Rb}$ :a voidaan käyttää ilman välittömässä läheisyydessä sijaitsevaa syklotronia (Ziadi ym 2010; Small ym. 2013). Se kulkeutuu sydänlihakseen metabolisesti ja kertyy sydänlihaskudokseen n. 50 %. Koska läpäisevyys on heikko, voi myös kuvauksen kontrasti jäädä huonoksi ja verenvirtaus tulla aliarvioituksi (Anagnostopoulos ym. 2013). Haptoasidoosi ja akuutti hapenpuute voivat heikentää kertymistä. (Ziadi ym 2010.)  $^{13}\text{NH}_3$ :n ja happi-15:sta erot ilmenevät sydänkudoksessa, jossa on rinnakkain erilaisia alueita, kuten arpikudosta ja normaalia sydänlihaskudosta.  $^{13}\text{NH}_3$  antaa kyseisen alueen virtauksen keskiarvon, kun happi-15 antama mittaustulos voi olla korkeampi, sillä sitä ei kulkeudu arpikudokseen, jolloin tulos kuvastaa virheellisesti terveen kudoksen perfuusiota. (Kaufmann ja Gamici 2005.)

Pidempi puoliintumisaika mahdollistaa suuremman count-määrän keräämisen kuvantamisajassa. Täten voidaan mahdollisesti saavuttaa parempaa kuvanlaatua, parempi resoluutio, vähemmän kohinaa ja terävämpi kuvaus kammioväliseinämistä. (Small ym. 2013.) Anagnostopoulos ym. selvittivät katsausartikkelissaan PET-tutkimuksen käyttöä sydänlihasperfuusion tutkimuksessa sekä sydänlihaksen elinkykyisyyden tutkimuksessa. Sydänlihaksen metaboliaa on tutkittu FDG-PET-tutkimuksella jo vuosia. Myös happi-15-vettä on ehdotettu vaihtoehdoksi, sillä kudoksen vedenottokyky voidaan mitata ja sitä voidaan mahdollisesti käyttää sydänlihaksen elinkykyisyyden arvioimisessa. Tätä menetelmää ei kuitenkaan ole otettu laajaan kliiniseen käyttöön. Happi-15-veden ja  $^{13}\text{N}$ -ammonian aiheuttama säderasitus lepo- ja rasituskuvauksista on alle 3 mSv, kun FDG-PET-tutkimuksesta aiheutuu noin 7 mSv:n annos. (Anagnostopoulos ym. 2013.)

**Tutkimuksen riskit.** Katsaukseen "Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease" sisältyi myös radiolääkkeisiin sekä säteilyaltistukseen liittyvien riskien analysoiminen. PET-radiolääkkeisiin liittyviä vakavia komplikaatioita ei ole raportoitu. Säteilyaltistukseen liittyvän riskin arvioiminen on vaikeaa, sillä komplikaatioita liittyen diagnostisissa tutkimuksissa käytettäviin säteilyannoksiin ei ole tutkittu koskaan. Mataliin säderasitusannoksiin liittyviä riskejä on arvioitu lineaarisilla malleilla, jotka on määritetty epidemiologisesti Hiroshiman ja Nagasakin atomipommituksista selviytyneistä. Lääketieteelliseen säteilyn käytön aiheuttamaa riskiä suhteessa syöpäsairauksien esiintyvyyteen on äärimmäisen vaikea arvioida, ja koska parempia arvioita ei ollut saatavilla, katsauksessa käytettiin ICRP:n arviota, jossa 10 mSv:n säderasitus johtaa 5 fataaliin syöpäsairauteen per 10 000 potilasta. Invasiivisiin angiografiatutkimuksiin liittyvä akuutti riski on valtava verrattuna farmakologiseen PET-perfuusiotutkimukseen. PET-tutkimuksen riskit liittyvät rasituslääkeaineeseen. PET-tutkimuksen aiheuttama säderasitus on merkittävästi pienempi kuin angiografisen tai SPET-tutkimuksen vastaava. (Knuuti, Bengel, Bax ym. 2014.)

**Tutkimuksen tulokset.** Tutkimuskysymyksillä haluttiin selvittää, mitä happi-15-vedellä voidaan PET/TT-menetelmällä tutkia sydänlihasperfuusiosta, miten happi-15-vettä tuotetaan, miten happi-15-vettä käytetään sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksissa, ja millainen happi-15-vesi on verrattuna muihin PET/TT-radiolääkkeisiin. Lisäksi eriteltiin riskianalyysejä.

Katsauksella löydettyjen tietojen perusteella yksi tärkein mahdollisuus ovat erilaiset sydämen verenkiertoa selvittävät kvantitatiiviset mittaukset. MBF-mittaus selvittää, kuinka hyvin veri kiertää sydänlihaksessa – kuinka paljon verta (ml) sydänlihaskudoksessa (g) kulkee minuutissa (ml/min/g). Mittauksella saadaan yksilöllinen tieto sydänlihaksen alueellisesta verenkierrasta. MBF-mittauksen on todettu parantavan sepelvaltimotaudin diagnostiikkaa. (Kajander ym. 2011, 678-684.) Mittaustuloksista voidaan rekonstruoida kuvia. Rekonstruktioilla saadaan visuaalinen mallinnus verenkierron tilanteesta eri sepelvaltimoiden alueella (Kajander ym. 2011, 678-684), ja mielestäni visuaalinen tieto monesti kuvaa tilannetta paremmin, kuin pelkät mittaussuureet. Kajanderin ym. tutkimuksen perusteellakin todettiin, että kuvarekonstruktiossa piilee mahdollisuus virheisiin. Automaattinen rekonstruktio tuotti kuvan, jossa vertailuun perustuneen skaalauksen perusteella ei todettu sepelvaltimosairautta. Kun kuvat rekonstruutoitiin manuaalisesti, todettiin, että verenkierto oli alentunut kaikkien kolmen sepelvaltimon alueella (kuva 6). (Kajander ym. 2011, 678-684.) Kuvien oikeat rekonstruktiot ovat isotooppilääketieteessä äärimmäisen tärkeitä tulosten tulkitsemiseksi oikein. Röntgenhoitajat osallistuvat isotooppilääketieteen yksiköissä kuvien rekonstruktiointiin. Rekonstruktioiden luominen on myös oman harjoittelukokemukseni perusteella yksi syy siihen, että isotooppilääketieteen parissa työskentelevien röntgenhoitajien perehdytys vie verrattain pitkän ajan, ja työ siellä on haastavaa ja vaatii erityisosaamista. Isotooppilääketiede on hyvin moniammatillinen kliinisen tutkimuksen osa-alue.

Tutkimuksessa selvisi, että pelkästään anatomisella TT-angiografiakuvauksella saatu tieto sydänlihaksen tilanteesta johtaa usein liian vakaviin tuloksiin. PET-tutkimuksen ja TT-tutkimuksen yhdistäminen antaa luotettavimman kuvan sepelvaltimoiden anatomisesta ja fysiologisesta tilanteesta. (Ziadi ym. 2010; Gould ym 2013.) Sepelvaltimoiden revaskularisaatio on vaikea, potilaalle rankka toimenpide, ja invasiivisena toimenpiteenä sen riskit ovat korkeat (Knuuti, Bengel, Bax ym. 2014). Sepelvaltimosairaudet ovat teollisuusmaissa yleinen äkillisten sydänperäisten kuolemien aiheuttaja. Varhainen diagnoosi ehkäisee sydäninfarkteja ja menehtymisiä. (Kettunen 2011b, 248-250.) Sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksen ansiosta sairaus voidaan siis diagnosoida korkean riskin potilaalta jo ennen peruuttamatonta vauriota, infarktia, ja potilaalle voidaan tehdä yksilöllinen hoitosuunnitelma anatomisen ja fysiologisen tiedon perusteella.

Tutkimukseeni valikoituneista julkaisuista sekä yhteistyökumppaneilta saamastani materiaalista sain koottua yleiskuvan tutkimuksen suorittamisesta. Happi-15-vesi tuotetaan syklotronilla ja erityisesti tuotantoon valmistetuilla laitteilla automatisoidusti (Bradley, Sajjad ja Rottenberg 1994; Hidex Oy 2010; Turku PET Centre 2010). Kuvaus on verrattain nopea: yksi kuvaus kestää noin 5 minuuttia. Lepo- ja rasiuskuvausten välillä on pidettävä vain 10 minuutin tauko. (Kajander ym. 2011, 678-

684.) Koko protokolla voitaneesi suorittaa alle puolessa tunnissa, joskin laitteiston ja potilaan valmisteluun tietysti kuluu aikaa. Tämä tulee muuttamaan isotooppikuvantamisen maailmaa, sillä harjoittelukokemukseni perusteella tällä hetkellä suoritettavat isotooppikuvaukset kestävät huomattavasti pidempään. Lyhyempi tutkimusaika mahdollistaneesi suuremman potilasmäärän työpäivän aikana, jolloin PET/TT-laitekin saadaan tehokkaampaan käyttöön.

Tutkimuksessa selvisi, että happi-15-vesi soveltuu muita radiolääkkeitä paremmin sydänlihasperfuusion tutkimukseen fysikaalisten ominaisuuksiensa puolesta. Sen kulkeutuminen kehossa metabolisista toiminnoista riippumattomana ja vapaasti diffusoituen on valttikortti. Happi-15-veden heikkoutena kuitenkin sen spatiaalinen resoluutio on huonompi, sillä sen emittoimien positronien kuduskantama on pidempi kuin esimerkiksi  $^{18}\text{F}$ :n (1,02 mm ja 0,23 mm). (Ziadi ym. 2010.) Edistyneimpien PET-kameroiden spatiaalinen erotuskyky voi olla 2,36 mm ja 0,83 mm välillä (Moses 2011). Positronin pidempi kuduskantama heikentää resoluutiota, johon vaikuttavat myös PET-kameran detektorin ominaisuudet ym. Ideaalinen tilanne olisi, että kukin virhelähde saataisiin minimoitua, jolloin  $^{18}\text{F}$  olisi happi-15:ta parempi PET-isotooppi, mutta ilmeisesti tässäkin menetelmässä ideaalilanteeseen päästään harvoin. PET-tutkimusten suurin riskitekijä on rasisuslääkeaineen käyttö ja fyysinen rasisus antaisi farmakologista luotettavamman tutkimustuloksen (Small ym. 2013; Knuuti, Bengel, Bax ym. 2014). Ideaalisimmalla PET-radiolääkkeellä voitaisiin rasisuskuvaus siis suorittaa ilman lääkeainetta, mutta sellaista ei tämän katsauksen perusteella näytä olevan saatavilla. Tutkimusta aloittaessa uskomuksena oli, että happi-15-veden potilaalle aiheuttama säderasisus on huomattavasti pienempi kuin muiden radiolääkkeiden. Tämä uskomus osoittautui siltä osin virheelliseksi, että tällä hetkellä yleisimmin käytetyn FDG:n kohdalla väite pitää paikkansa, mutta  $^{13}\text{NH}_3$  ja  $^{82}\text{Rb}$  ovat samanarvoisia (Einstein ym. 2007; Ziadi ym. 2010; Anagnostopoulos ym. 2013). Röntgenhoitajankin työn näkökulmasta  $^{15}\text{O}$  on kuitenkin huomattavasti FDG:a parempi radiolääke, sillä automatisoitu tuotanto ja infuusio pienentävät henkilökuntaan kohdistuvaa säteilyrasisusta (Bengel ym. 2009). Katsauksessani en saanut selville, miten  $^{13}\text{NH}_3$  tuotetaan ja annostellaan, mutta  $^{82}\text{Rb}$  vaatii tuottamisen generaattorista. Tämä työllistää henkilökuntaa ja lisää säteilylle altistumisen aikaa. On erittäin mielenkiintoista nähdä, mihin kaikkeen  $^{15}\text{O}$ -isotooppia voidaan hyödyntää, kun teknologia, osaaminen ja ohjelmistot ajan saatossa kehittyvät.

**Tuotos.** Kohderyhmän valinta pohjautui pedagogisen laadun ja soveltuvuuden tavoitteluun. Soveltuavuus edellyttää, että oppimateriaali on tuotettu kohderyhmän osaamisen tasoa huomioiden. Tärkein ominaisuus on, että oppimista tuetaan viimeisimpien tutkimustulosten mukaisesti. (Opetushallitus 2006, 3, 14-15.) Tuotoksen tiedot on kerätty kansainvälisestä, luotettavasta tutkimustiedosta, ja aineistoon hyväksyttiin uusimpia tutkimustuloksia. Koska kohderyhmänä olivat röntgenhoitajaopiskelijat sekä alan työntekijät, voitiin opetusmateriaalissa olettaa, että peruskäsitteet ovat heille tuttuja, jolloin aihetta voitiin esitellä käyttäen ammattisanastoa käsitteitä avaamatta. Tuotoksen tavoitteena oli esitellä aihe ja menetelmä, happi-15-veden käyttö sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa, siten, että se herättää kiinnostuksen ja välittää tärkeimmän tiedon aiheesta röntgenhoitajalle tai alan opiskelijalle. Tuotos on koonti kirjallisuuskatsauksen tuloksista, jolloin se tuo aiheesta löydetyt tiedot luotettavasti helpommin

saataville. E-oppimateriaalin esteetön saavutettavuus ja käytettävyys mittaavat sen laatua. Helppokäyttöisyys, hyvä tekninen toteutus ja käyttöliittymäsuunnittelu tukevat sen käytettävyykslaatua. Esteettömyyslaatu toteutuu, kun oppimateriaali on helposti saatavilla, eikä esimerkiksi oppijan terveydentila rajoita sen käyttöä. (Opetushallitus 2006, 3.) Tuotoksessa esteettömyyslaatu toteutuu hyvin. Käytettävyykslaadun kannalta jokin toinen käyttöalusta voisi toimia paremmin, mutta työmäärän rajauksen vuoksi päädyttiin taulukointiin. Julkaisukanava Theseus-tietokanta on kaikkien ammattikorkeakouluopiskelijoiden tiedossa, ja hauilla tuotos tavoittaa sieltä kaikki radiografiasta kiinnostuneet. Theseus on sivusto, jolta kuka vaan voi etsiä kaipaamaansa tietoa, ja jonka tiedostot näkyvät Google-hauilla. Opinnäytetyöraportit ovat siellä PDF-tiedostoina avattavissa tietokoneilla ja nykyisin jopa mobiililaitteilla. Alkuperäisen suunnitelman mukaisesti opinnäytetyön tuotoksena aiottiin luoda oppimateriaalia PDF-tiedostona. Tästä aiheesta oli kuitenkin luovuttava, jotta työmäärä ei olisi kasvanut liian suureksi, ja aikataulu ei pettäisi. Tuotoksena syntynyt taulukko ei vastaa opinnäytetyön tavoitteisiin yhtä hyvin, mutta kokoa tutkimustiedon luotettavasti ja vastaa tutkimuskysymyksiini.

**Luotettavuus ja eettisyys.** Tieteellisen tutkimuksen luotettavuus edellyttää sen suorittamista hyvien tieteellisten toimintatapojen mukaisesti. Tutkimus tulee raportoida rehellisesti, huolellisesti ja tarkasti, ja sen tulee noudattaa tieteellisten tutkimusmenetelmien periaatteita. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012-2014.) Työni on toteutettu tieteellisiä tutkimusmenetelmiä hyödyntäen. Sen suunnittelu ja raportointi on suoritettu mahdollisimman tarkkaan. Lähteet on raportoitu tarkasti. Työlläni ei ole saavutettu taloudellista hyötyä. Yhteistyökumppanit ovat pyynnöstäni tarjonneet materiaalia tutkimukseeni, ja tämän materiaalin lähteet on raportoitu. Työni tarkoitus ei ole markkinoida yhteistyökumppaneita.

**Menetelmä.** Onnistunut kirjallisuuskatsaus kokoa ja yhdistää tutkimustietoa aiheesta. Se perustuu tutkimussuunnitelmaan, ja huolellisen raportoinnin ansiosta kirjallisuuskatsaus on toistettavissa. Katsaukselle on määritetty tutkimuskysymykset ja aineistonvalintakriteerit sekä tarkoitus ja tavoite. Katsauksen aineistoa analysoidaan ja tutkimusten tuloksia esitellään ja kootaan. (Tampereen yliopisto 2011.) Kirjallisuuskatsaukseni eteni systemaattisesti, ennalta suunnitellusti, kuten menetelmään kuuluu. Kaikki työvaiheet on raportoitu. Tuloksia esitellään raportissa ja niitä pohditaan. Katsaukseni onnistumista heikentää hieman se, että menetelmän tuntemus ja osaaminen olivat työn alkaessa melko heikkoja. Siten suunnitelmallisuus on heikentynyt. Katsausta jouduttiin rajaamaan ja hakusanoja muuttamaan toteutusvaiheessa. Tämä heikentää katsauksen onnistumista. Lopulta kuitenkin löydettiin haluttua tietoa, ja tutkimuskysymyksiin löydettiin vastaukset. Katsauksen kulku ja aineisto on asiaankuuluvasti ja luotettavasti raportoitu. Kokonaisuutena arvioin kirjallisuuskatsauksen onnistuneeksi.

## 7.1 Opinnäytetyöprosessi

Opinnäytetyö on oppimisprosessi. Tämän kehittämistyön toteuttaminen on kehittänyt minua tieteellisen tiedon etsijänä ja analysoijana, oppimateriaalin toteuttajana, oman oppimiseni

raportoijana sekä radiografia-alan ammattilaisena. Työn tekeminen on ollut opinnäytetyöprosessin ja kehittämistyön menetelmän oppimista.

**Tavoitteet.** Opinnäytetyölle asetettiin aloitusvaiheessa minimitavoitteeksi se, että työ on Savonia-ammattikorkeakoulun kriteerien mukaisesti hyväksytty. Tämä tavoite ei kuitenkaan ollut yhtäläinen sen kanssa, että oma kiinnostukseni aiheeseen syveni työtä tehdessä, ja pyrin aina vain kattavampaan tietämykseen aiheesta. Kiinnostukseni aiheeseen oli toisaalta valttikortti, sillä se motivoi ja innosti tekemään työtä, mutta toisaalta se myös aiheutti ongelmia työn rajaukseen ja opinnäytetyöprosessin suunnitteluun ja loogiseen etenemiseen. Innostukseni sai minut etsimään nälkäisesti tietoa aiheesta, mutta sen lomassa opinnäytetyön menetelmä meinasi unohtua. Aineiston etsiminen oli vaikeaa ja aikaa vievää, sillä englanninkielinen alan erikoissanasto on vaativaa, eikä valitsemillani hakusanoilla heti löytynyt haluttuja tuloksia. Hakuprosessi vaati soveltamiskykyä. Kirjallisuushakuja suorittaessani opin yhdistelemään erilaisia hakustrategioita: tietokantahakuja kriteereineen, referenssilistauksien hyödyntämistä ja artikkelien etsimistä tieteellisten lehtien arkistosta. Aineiston läpikäyminen oli myöskin erittäin työlästä ja vaativaa vieraskielisyyden vuoksi. Vietin lukuisia tunteja vain lukien julkaisuja, ja poimien niistä tutkimuskysymyksiini vastaavaa tietoa. Tiedon jäsentely epäonnistui hieman siksi, etten heti alkanut järjestelmällisesti kokoamaan löytämäni tietoa tutkimustaulukkoon. Tämän vuoksi jouduin rajaamaan aineistoa, jotta pääsin etenemään opinnäytetyön teossa, ja pysyin aikataulussa.

**Aiheen rajaaminen.** Kirjallisuuskatsausta tehdessä on keskeistä, että katsaus suunnitellaan tutkimuskysymysten ympärille. Katsaukselle määritetään tavoite, jota tarkennetaan tutkimuskysymyksillä. (Tampereen yliopisto 2011.) Työssäni tutkimuskysymykset olivat hieman liian väljiä, ja niiden hyödyntäminen katsauksen rajauksessa aiheutti hankaluuksia. Tutkimuskysymysten käyttö aineiston kokoamisessa ja valinnassa on tärkeää ja niihin täytyy sitotutua alusta asti, jotta tutkimuksen rajaaminen onnistuu. Aiheen rajaaminen tarkoin ja spesifisten hakusanojen valinta oli vaikeaa, kun tuntemus aihealueesta oli rajallista, mutta sitä mukaa kun pääsin syvemmälle aiheeseen, myös hakusanojen valinta helpottui. Työmäärä kasvoi, koska olin kokematon käyttämään hakusanoja tehokkaasti, ja aineiston haku oli epäorganisoitua. Hakusanojen tarkempi kohdentaminen aihealueeseen olisi vähentänyt turhaa hakutulostulojen selailua. Aika ajoin aineiston löytäminen oli hakuammuntaa.

**Asiantuntijuuden kehittyminen.** Aihe oli vaativa, ja siihen pureutuminen vaati runsaasti aikaa ja syventymistä. Menetelmäosaaminen oli opinnäytetyötä aloittaessa heikkoa, ja oppimisprosessi jatkui kaikkien työvaiheiden ajan. Opinnäytetyö oli ensimmäinen laaja, tutkimuksellinen ja todella prosessimallin mukaisesti vaihteellinen työni. Se on opettanut minulle itsenäistä työskentelyä, työn suunnittelemista ja vaiheittaista etenemistä sekä syventänyt tutkimusmenetelmien osaamista. Ennen kaikkea opinnäytetyöni on syventänyt merkittävästi osaamistani PET/TT-tutkimuksista, nopeasti puoliintuvista PET-isotoopeista ja sydänlihaksen isotooppitutkimuksista. Perehtyessäni aiheeseen olen saanut huomata, miten valtavasti tietoa käytännön radiografia- ja sädehoitotyön taakse kätkeytyy. Raapaisin syvemmältä yhtä osa-aluetta, joka on kuin kyynel valtameressä. Kunnioitukseni alan asiantuntijoita kohtaan kasvoi.



KYS:n nouseminen Turku PET Centren rinnalle suomalaisen isotooppilääketieteen ja fysiikan tutkimuksen saralla on epäilemättä merkittävä asia Itä-Suomessa niin potilaiden, alan ammattilaisten kuin tutkijoidenkin kannalta.

Jatkotutkimusaiheiksi esitän esitysmateriaalia tai julistetta katsaukseeni perustuen,  $^{15}\text{O}$ -isotoopin käyttöä neurologisissa tutkimuksissa, kardiologisia 3D-TT-tutkimuksia ym.,  $^{13}\text{NH}_3$ -radiolääkkeen käyttöä ja valmistusta sekä zirkonium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ )-isotoopin käyttöä PET-tutkimuksissa syövän diagnostiikassa.

## LÄHTEET

- ANAGNOSTOPOULOS, Constantinos, GEORGAKOPOULOS, Alexandros, PIANOU, Nikoletta ja NEKOLLA, Stephan G. 2013. Assessment of myocardial perfusion and viability by Positron Emission Tomography. *International Journal of Cardiology* 167. 1737-1749.
- ANTTILA, Pirkko 2008. Onko opinnäytetyöstä kehittämistyöksi? Mistä löytyvät opinnäytetyön metodologiset ratkaisut? Luentomateriaali. [Viitattu 2014-04-15]. [Verkkojulkaisu]. Saatavissa: <http://www.chydenius.fi/pdf/anttilan-kalvot>
- BELLER, George A. 2010. Recent advances and future trends in multimodality cardiac imaging. *Heart, Lung and Circulation* 19. Amsterdam: Elsevier Inc. 193-209.
- BENGEL, Frank M, HIGUCHI, Takahiro, JAVADI, Mehrbod S. ja LAUTAMÄKI, Riikka 2009. Cardiac Positron Emission Tomography. *Journal of American College of Cardiology* 54. 1-15.
- BERGSTRÖM, Kim 2006. Perustietoa radiolääkkeistä. Luentomateriaali. Radiofarmasian koulutuspäivä. Helsinki 17.11.2006. [Verkkojulkaisu] [Viitattu 2014-04-21.] Saatavissa: [http://www.fsnm.org/Kim\\_Bergstrom.pdf](http://www.fsnm.org/Kim_Bergstrom.pdf)
- BERGSTRÖM, Kim ja NÅGREN, Kjell 2004. Radiolääkkeet. Teoksessa *Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 29-40.
- BRADLEY, Palmer M., SAJJAD, Munawwar ja ROTTENBERG, David A. 1994. An Automated [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O Production and Injection System for PET Imaging. *Nucl. Med. Biol.* 22. Great Britain: Elsevier Science Ltd. 241-249.
- EANM 2008. The Radiopharmacy. Technologist's Guide. European Association of Nuclear Medicine. [Verkkojulkaisu]. [Viitattu 2014-04-16]. Saatavissa: [http://www.eanm.org/publications/tech\\_guidelines/docs/tech\\_radiopharmacy.pdf](http://www.eanm.org/publications/tech_guidelines/docs/tech_radiopharmacy.pdf)
- EINSTEIN, AJ, MOSER, KW, THOMPSON, RC, CERQUEIRA, MD ja HENZLOVA, MJ 2007. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 116. 1290-1305.
- ERIKSSON, Katie, ISOLA, Arja, KYNGÄS, Helvi, LEINO-KILPI, Helena, LINDSTRÖM, Unni Å., PAAVILAINEN, Eija, PIETILÄ, Anna-Maija, SALANTERÄ, Sanna, VEHVILÄINEN-JULKUNEN, Katri ja ÅSTEDT-KURKI, Päivi 2012. *Hoitotiede*. Helsinki: Sanoma Pro Oy. 28-30.
- EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY 2014. Cardiac Hybrid Imaging. Taulukko sädeannoksista isotooppitutkimuksissa. [Verkkojulkaisu] [Viitattu 2014-04-16]. Saatavissa: <http://ehjcm.oxfordjournals.org/content/13/1/51/T3.expansion.html>
- GOULD, K. Lance, JOHNSON, Nils P., BATEMAN, Timothy M., BEANLANDS, Rob S., BENGEL, Frank M., BOBER, Robert, CAMICI, Paolo G., CERQUEIRA, Manuel D., CHOW, Benjamin J.W., DI CARLI, Marcelo F., DORBALA, Sharmila, GEWIRTZ, Henry, GROPLER, Robert J., KAUFMANN, Philipp A., KNAAPEN, Paul, KNUUTI, Juhani, MERHIGE, Michael E., RENTROP, K. Peter, RUDDY, Terrence D., SCHELBERT, Heinrich R., SCHINDLER, Thomas H., SCHWAIGER, Markus, SDRINGOLA, Stefano, VITARELLO, John, WILLIAMS, Kim A., GORDON, Donald, DILSIZIAN, Vasken ja NARULA, Jagat 2013. Anatomic Versus Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease: Role of Coronary Flow Reserve, Fractional Flow Reserve, and Positron Emission Tomography Imaging in Revascularization Decision-Making. *Journal of the American College of Cardiology* 62. Elsevier Inc. 1639-1653.
- HAASLAHTI, Ville 2014-05-28. 150 water. Hidex Radiowater Generator. Hidex Radiowater usergroup meeting 28.5.2014. [Esitysmateriaali]. Turku: Hidex Oy.
- HAKALA, Miia 2013. Suullinen tiedonanto. 21.11.2013. Röntgenhoitaja. Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikkö. Kuopion Yliopistollinen Sairaala.
- HAKULINEN, Mikko 2014. 150-linjan suojauslaskelmat. Kuopion yliopistollisen sairaalan PET-radiolääketuotanto. Kuopio: KYS Kuvantamiskeskus.

HEDMAN, Marja, MUSSALO, Hanna, HÄNNINEN, Helena, HOLMSTRÖM, Miia ja KIVISTÖ, Sari 2012. Sydänlihassairauksien kuvantaminen. Suomen Kardiologinen Seura. [Verkkojulkaisu]. [viitattu 2014-10-01]. Sydänääni 1A, SIVUNUMEROT. Saatavissa:

HEIKKILÄ, Juhani, NIEMELÄ, Kari ja YLITALO, Antti 2008. Sepelvaltimoiden pallolaajennustoimenpiteet. Krooninen sepelvaltimotauti. Kardiologia. Kustannus Oy Duodecim. [Verkkojulkaisu] [Viitattu 2014-04-16]. Saatavissa: [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)

HIDEX OY 2014. User Manual. 425-650 Radiowater Generator. Operator's Handbook. [Ohjekirja]. Turku: Hidex Oy.

JURVELIN, Jukka 2005a. Isotooppikuvaus. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.

JURVELIN, Jukka 2005b. Radiologiset kuvantamismenetelmät. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.

JURVELIN, Jukka 2005c. Röntgenkuvaus. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.

JURVELIN, Jukka 2005d. Aineen ja energian vuorovaikutukset. Radiologiset kuvantamismenetelmät. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.

JÄRVINEN, Hannu 2005. Säteilysuojelun yleiset periaatteet ja säteilysuojelusäätöjen vaatimukset. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.

KAJAANIN AMMATTIKORKEAKOULU 2004. Opinnäytetyön eettiset suositukset. Opinnäytetyöpakki. Verkkosivu. [Viitattu 2014-04-16]. Saatavissa: <http://www.kamk.fi/opari/Opinnaytetyopakki>

KAJANDER, Sami A., JOUTSINIEMI, Esa, SARASTE, Markku, PIETILÄ, Mikko, UKKONEN, Heikki, SARASTE, Antti, SIPILÄ, Hannu T., TERÄS, Mika, MÄKI, Maija, AIRAKSINEN, Juhani, HARTIALA, Jaakko ja KNUUTI, Juhani 2011. Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion With 15O-Water in Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Imaging 4. Dallas: American Heart Association. 678-684.

KARONEN, Sirkka-Liisa 2003. Radiolääkeaineiden valmistus ja varastointi laboratoriossa. Teoksessa Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede (toim. Sovijärvi ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 678-680.

KAUFMANN, Philipp A. ja CAMICI, Paolo G. 2005. Myocardial Blood Flow Measurement by PET: Technical Aspects and Clinical Applications. The Journal of Nuclear Medicine 46. 75-88.

KESKITALO, Tarja 2014-10-07. PET-tutkimukset 15O-isotoopilla [sähköpostikeskustelu]. Turku: Turku PET Centre.

KETTUNEN, Raimo 2011a. Verenkiertoelimistön rakenne ja tehtävät. Teoksessa Sydänsairaudet (toim. Mäkitjärvi, Kettunen, Kivelä ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

KETTUNEN, Raimo 2011b. Sepelvaltimotauti ja sydäninfarkti. Teoksessa Sydänsairaudet (toim. Mäkitjärvi, Kettunen, Kivelä ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

KETTUNEN, Raimo, HASSINEN, Ilmo, PEUHKURINEN, Keijo ja KUPARI, Markku 2008. Sydänlihaksen rakenne ja toiminnot. Sydämen ja verenkiertoelinten fysiologia. Teoksessa Kardiologia (toim. Heikkilä, Kupari, Airaksinen ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

KNUUTI, Juhani ja SARASTE, Antti 2012. Perfuusio- ja hybridikuvantaminen. Suomen Kardiologinen Seura. Sydänääni 1A.

KNUUTI, Juhani, BENGEL, Frank, BAX, Jeroen J., KAUFMANN, Philipp A., LE GULUDEC, Dominique, FILARDI, Pasquale Perrone, MARCASSA, Claudio, MARSAN, Nina Ajmone, ACHENBACH, Stephan, KITSIOU, Anastasia, FLOTATS, Albert, EECKHOUT, Eric, MINN, Heikki ja HESSE, Birger 2013. Risks and benefits of cardiac imaging: An analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. European Heart Journal 35. 633-638.

- KNUUTI, Juhani, MINN, Heikki, METSÄHONKALA, Liisa, RINNE, Juha, LAIHINEN, Arto 2000. PET-tutkimusten kliininen käyttö. Katsausartikkeli. Suomen Lääkärilehti 43, 4383-4391.
- KNUUTI, Juhani, VANNINEN, Esko, TURJANMAA, Väinö, HARTIALA, Jaakko, KETTUNEN, Raimo, KUPARI, Markku, LOIMAALA, Antti, RAUTIO, Pentti, SIPOLA, Petri, VIRTANEN, Kari S. ja SYVÄNNE, Mikko 2005. Sydämen ei-invasiivinen kuvantaminen sepelvaltimotaudin diagnostiikassa Suomessa. Suomen Lääkärilehti 20. 2225-2230.
- KORPELA, Helinä 2004. Isotooppilääketiede. [Verkkojulkaisu] [Viitattu 2014-01-28]. Teoksessa Säteilyn käyttö. Säteilyturvakeskus. Saatavissa: [http://www.stuk.fi/julkaisut\\_maaraykset/kirjasarja/fi\\_FI/kirjasarja3/\\_files/12222632510021003/default/kirja3\\_3.pdf](http://www.stuk.fi/julkaisut_maaraykset/kirjasarja/fi_FI/kirjasarja3/_files/12222632510021003/default/kirja3_3.pdf)
- KOSKINEN, Matti ja SAVOLAINEN, Sauli 2004. Radioaktiivinen hajoaminen, säteilyn ja aineen vuorovaikutus sekä käytetyt radionuklidit. Teoksessa Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede (toim. Sovijärvi ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 24-28.
- KÄMÄRÄINEN, Eeva-Liisa 2006. Radiolääkkeiden valmistustilat. Luentomateriaali. Radiofarmasian koulutuspäivä. Helsinki 17.11.2006. [Verkkojulkaisu] [Viitattu 2014-04-21]. Saatavissa: [http://www.fsnm.org/E-L\\_Kamarainen.pdf](http://www.fsnm.org/E-L_Kamarainen.pdf)
- LAUERMA, Kirsi 2005. Sydän ja keuhkoverenkierto. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym.). Helsinki: WSOY. 179-211.
- LUMME, Riitta, LEINONEN, Rauni, LEINO, Mia, FALENIUS, Mia ja SUNDQVIST, Leena 2006. Monimuotoinen / toiminnallinen opinnäytetyö. Opinnäytetyön ohjausprosessi. Virtuaaliammattikorkeakoulu. [Viitattu 2014-10-02]. Saatavissa: <http://www.amk.fi>
- MINN, Heikki, KÖÖBI, Tiit ja AHONEN, Kaapo 2003. Lyhytikäiset isotoopit syöpätautien diagnostiikassa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 119, 26-32.
- MOSES, William W. 2011. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. Nucl Instrum Methods Phys Res A 21. 236-240.
- MUSTAJOKI, Pertti ja KAUKUA, Jarmo 2008. Isotooppitutkimukset [verkkojulkaisu]. Teoksessa Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Kustannus Oy Duodecim 2012. Saatavissa: [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=snk04026](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk04026)
- MÄKIJÄRVI, Markku 2011. Sydänsairaudet ja niiden syyt. Mitä ovat sydänsairaudet. Teoksessa Sydänsairaudet (toim. Mäkijärvi, Kettunen, Kivelä ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- MÄKIJÄRVI, Markku ja PARIKKA, Hannu 2008. Eteis-kammiorata ja Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymä (WPW). Supraventrikulaariset takykardiat. Teoksessa Kardiologia (toim. Heikkilä, Kupari, Airaksinen ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- NAMDAR, Mehdi, HANY, Thomas, KOEFLI, Pascal, SIEGRIST, Patrick, BURGER, Cyrill, WYSS, Christophe, LUSCHER, Thomas, VON SCHULTHESS, Gustav ja KAUFMANN, Philipp 2005. Integrated PET/CT for the Assessment of Coronary Artery Disease: A Feasibility Study. Journal of Nuclear Medicine 46. 930-935.
- NIKKINEN, Päivi 2003. Säteilyturvallisuuteen liittyviä näkökohtia. Teoksessa Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede (toim. Sovijärvi ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 671-682.
- NIKUPAAVO, Ulla 2012. Röntgenhoitajan rooli säteilyaltistuksen oikeutuksessa. Luento 8.10.2012. Sädeturvapäivät 2012. [Verkkojulkaisu]. [Viitattu 2014-04-21]. Saatavissa: [www.sadeturvapaivat.fi/file.php?612](http://www.sadeturvapaivat.fi/file.php?612)
- NYGREN, Jussi 2000. Elämän aakkoset: AGTC. Solubiologia. Etälukio. Yle. [Viitattu 2014-04-24.] Saatavissa: <http://oppiminen.yle.fi>
- OHJE ST 7.3. Säteilyturvakeskus 2007. Sisäisestä säteilystä aiheutuvan annoksen laskeminen. Vahvistettu 2007-09-23. Helsinki: Säteilyturvakeskus.
- OPETUSHALLITUS 2006. Verkko-oppimateriaalin laatukriteerit. Moniste. Helsinki: Edita Prima Oy.

- OPETUSHALLITUS 2012. Laatua e-oppimateriaaleihin. E-oppimateriaalit opetuksessa ja oppimisessa. Oppaat ja käsikirjat. (toim. Liisa Ilomäki) Tampere: Edita Prima Oy.
- OPETUSMINISTERIÖ 2010. Opetusministeriön julkaisutyypiluokittelu. Käsikirja.
- OPINNÄYTETYÖPAKKI. Tutkimuksen teoreettinen viitekehys (näkökulma). Kajaanin ammattikorkeakoulu. [Verkkosivu]. [Viitattu 2014-10-02]. Saatavissa: <http://193.167.122.14/Opari/ontTukiViitekehys.aspx>
- PAILE, Wendla 2005. Säteilyn biologiset vaikutukset. Säteilysuojelu. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.
- PSSH 2014. KYSille oma syklotroni. Tiedote 17.3.2014. Digitaalinen uutisarkisto. Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri. Saatavissa: <https://www.pssh.fi/uutisarkisto>
- RUOTSALAINEN, Ulla 2003. PET-tutkimukset. Isotooppilääketieteen menetelmien perusteet. Teoksessa Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede (toim. Sovijärvi ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 49-55.
- SAARANEN-KAUPPINEN, Anita ja PUUSNIEKKA, Anna 2006. KvaliMOTV. Menetelmäopetuksen tietovaranto. [Verkkosivu]. [Viitattu 2014-11-11]. Saatavissa: <http://www.fsd.uta.fi/menetelmaopetus>
- SALANTERÄ, Sanna ja HUPLI, Maija 2003. Tutkitun tiedon hankinta ja arviointi. Teoksessa Näyttöön perustuva hoitotyö. Juva: WS Bookwell Oy. 21-39.
- SARAJÄRVI, Anneli ja TUOMI, Jouni 2002. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. Helsinki: Tammi. 105.
- SIEMENS AG 2014. Somatom Definition Flash. Technical Specifications. Verkkosivu. Saatavissa: <http://www.healthcare.siemens.com/computed-tomography>
- SINISALO, Juha ja VIRTANEN, Kari 2008. Sydämen oma verenkierto. Teoksessa Kardiologia (toim. Heikkilä, Kupari, Airaksinen ym.). Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 292-298.
- SMALL, Gary, WELLS, R., SCHINDLER, Thomas, CHOW, Benjamin ja RUDDY, Terrence 2013. Advances in Cardiac SPECT and PET Imaging: Overcoming the Challenges to Reduce Radiation Exposure and Improve Accuracy. Canadian Journal of Cardiology 29. 275-284.
- STUK-A235 2009. Säteilysuojelun perussuositukset. Suomenkielinen lyhennelmä julkaisusta IRCP-103. Helsinki: Edita Prima Oy.
- SÄTEILYASETUS. A 1512/1991. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2014-02-23.] Saatavissa: <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1991/19911512#a23.12.1998-1143>
- SÄTEILYLAKI. L 592/1991. Ajantasainen lainsäädäntö. Finlex. [Verkkojulkaisu] [Viitattu 2014-04-16]. Saatavissa: <http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/1991/19910592>
- SÄTEILYTURVAKESKUS 2013. Terveystaitojen ehkäiseminen säteilysuojelulla. Ihminen ja säteily. [Verkkosivu]. [Viitattu 2014-04-21]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi>
- TAMPEREEN YLIOPISTO 2011. Systemaattinen kirjallisuushaku. Hoitotiede. [Opetusmateriaali]. [Viitattu 2014-10-27]. Saatavissa: [http://www.uta.fi/kirjasto/koulutukset/koulutus\\_tertiassa/hoitotiede/HT\\_201112\\_syst.%20kirjallisuusshakukandivaihe.pdf](http://www.uta.fi/kirjasto/koulutukset/koulutus_tertiassa/hoitotiede/HT_201112_syst.%20kirjallisuusshakukandivaihe.pdf)
- TERVAHARTIALA, Pekka 2005. Varjoaineet. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.
- TIMONEN, Kirsi, KAINULAINEN, Sakari, MUSSALO, Hanna ja VANNINEN, Esko 2008. Anatomisen ja isotooppikuvantamisen yhdistäminen tarkentaa diagnoosia. Suomen Lääkärilehti 22. 2041-2045.
- TURKU PET CENTRE 2010. Happi[15O]-leimatun radioveden valmistus. MET-4518. Valtakunnallinen PET-keskus. Turku: Turku PET Centre.

TURKU PET CENTRE 2011. Imaging. Verkkosivu. [Viitattu 2014-04-15]. Saatavissa: <http://www.turkupetcentre.fi>

TURKU PET CENTRE 2013. Diagnostic services. [Verkkosivu]. [Viitattu 2014-04-15]. Saatavissa: <http://www.turkupetcentre.fi>

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA 2012-2014. Hyvä tieteellinen käytäntö. [Verkkosivu]. [Viitattu 2014-11-04]. Saatavissa: <http://www.tenk.fi/fi/htk-ohje/hyva-tieteellinen-kaytanto>

VANNINEN, Esko 2005. Sydänlihasperfuusion gammakuvaus. Isotooppitutkimukset. Teoksessa Radiologia (toim. Soimakallio ym). Helsinki: WSOY.

YOSHINAGA, Keiichiro, KATOH, Chietsugu, NORIYASU, Kazuyuki, IWADO, Yasuyoshi, FURUYAMA, Hideto, ITO, Yoshinori, KUGE, Yuji, KOHYA, Tetsuro, KITABATAKE, Akira ja TAMAKI, Nagara 2003. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET. Journal of Nuclear Cardiology 10. 275-283.

ZIADI, Maria Cecilia, DEKEMP, Robert A., YOSHINAGA, Keiichiro ja BEANLANDS, Rob S. 2010. Diagnosis and Prognosis in Cardiac Disease Using Cardiac PET Perfusion Imaging. Teoksessa Clinical Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions (toim. Zaret ja Beller 2010). Maryland Heights: Mosby. 309-331.

Kirjallisuuskatsaus happi-15-veden käytöstä sydänlihasperfuusion PET/TT-tutkimuksessa				
Tutkimus	Tekijät ja vuosi	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Tulokset
<b>"A system for continuous production and infusion of [15O]H2O for PET activation studies".</b>	SAJJAD, Munawwar, LIOW, Jeih-San ja MORENO-CANTU, Jorge. <b>1999.</b>	Kehitettiin laitteisto jatkuvaan 15O-H2O-tuotantoon ja infuusion aivojen PET-kuvantamisen tarpeisiin.	Artikkeli. Raportti kehitystyöstä.	Laitteisto koostuu kahdesta Horizon Nxt -infuusiopumpusta, kaksiporttisesta venttiilistä ja steriilistä 50 ml säiliöstä. Uunin ja vesisäiliön välistä linjaa ja varmistusventtiiliä lämmitettiin, jotta saatiin vähennettyä höyryn kondensoitumista. Tuotannossa oli <1% vaihtelua. Aktiivisuudessa todettiin <2% vaihtelua mitattuna PET-kameran counteilla. Laitteistolla pystytään tuottamaan radioisotooppia laajasti eri aktiivisuummääriä, sekä eri infuusionopeuksilla. Laitteistossa todettiin myös heikkouksia ja puutteita: mm. lyijysuojan läpäisevän säteilyn määrä. Laitteistolla tehdyn tutkimuksen perusteella infuusion ja kuvauksen aikatauluttaminen johtaa parempaan tarkkuuteen kuin yhden boluksen menetelmä.
<b>"Advances in Cardiac SPECT and PET Imaging: Overcoming the Challenges to Reduce Radiation Exposure and Improve Accuracy"</b>	SMALL, Gary, WELLS, R., SCHINDLER, Thomas, CHOW, Benjamin ja RUDDY, Terrence. <b>2013.</b>	Kardiologiset SPET ja PET-tutkimukset antavat tärkeää tietoa klinikoille taudinkuvasta ja riskiarvioinnista. Katsaus esittelee tämänhetkisiä menetelmiä, joilla säderasitusta on saatu pienennettyä ja kuvanlaatua parannettua.	Katsausartikkeli. 66 tieteellistä julkaisua.	Nykyisen toiminnan ja tulevaisuudennäkymien perusteella sekä SPET että PET ovat ensisijaisia menetelmiä sepelvaltimotaudin tutkimiseksi. Saatavuus, saavutettavuus ja tarkkuus ovat niiden etuja. Isotooppikuvantaminen on kehittynyt paljon 50 vuodessa. Tulevaisuus näyttää valoisalta.
<b>"Advances in clinical application of quantitative</b>	KNUUTI, Juhani ja SARASTE, Antti. <b>2012.</b>	Kokoaa sydänlihasperfuusion kvantitatiivisen	Artikkeli. 15 tieteellistä julkaisua.	Kvantitatiivinen MBF:n ja MFR:n mittaaminen PET:llä voi parantaa CAD:n diagnosointia sekä stenoosin laajuuden ja vakavuuden arviointia. Tutkimustenkin perusteella kvantitatiivinen analysointi voi pian kuulua kliiniseen sydänlihasperfuusion isotooppikuvaukseen.

<b>myocardial perfusion imaging"</b>		kuvantamisen nykytilaa.		
<b>"An Automated [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O Production and Injection System for PET Imaging"</b>	BRADLEY, Palmer M., SAJJAD, Munawwar ja ROTTENBERG, David A. 1994.	Tuotettiin automatisoitu tuotanto- ja injektioilaitteisto <sup>15</sup> O-H <sub>2</sub> O-tuotantoa varten PET-kuvantamisen tarpeisiin.	Artikkeli. Raportti kehitystyöstä.	Raportti esittelee laitteiston kehittytyötä ja toimintaa. Laite on todettu toimivaksi ja käytännölliseksi useiden tutkijoiden toimesta. Kehitetty laite soveltuu <sup>15</sup> O-H <sub>2</sub> O-tuotantoon. Siinä todettiin myös rajoitteita ja kehitystarpeita.
<b>"Anatomic Versus Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease: Role of Coronary Flow Reserve, Fractional Flow Reserve, and Positron Emission Tomography Imaging in Revascularization Decision-Making".</b>	GOULD, K. Lance, JOHN-SON, Nils P., BATEMAN, Timothy M., BEANLANDS, Rob S., BENGEL, Frank M., BOBER, Robert, CAMICI, Paolo G., CERQUEIRA, Manuel D., CHOW, Benjamin J.W., DI CARLI, Marcelo F., DORBALA, Sharmila, GEWIRTZ, Henry, GROPLER, Robert J., KAUFMANN, Philipp A., KNAAPEN, Paul, KNUUTI, Juhani, MERHIGE, Michael E., RENTROP, K. Peter, RUDDY, Terrence D., SCHELBERT, Heinrich R., SCHINDLER, Thomas H., SCHWAIGER, Markus, SDRINGOLA, Stefano, VITARELLO, John, WIL-	Artikkeli esittelee sepelvaltimoiden fysiologian tutkimuksia - paineen ja virtauksen mittauksia - kliiniseen käyttöön. Artikkelissa selvennetään mittaustekniikoiden todennettuja perusteita, ja PET-tutkimusta vuorovaikutuksessa sepelvaltimoiden suonensisäisten mittausten kanssa.	Katsausartikkeli. 41 tieteellistä julkaisua.	<p>Artikkelissa esitellään FFR (fractional flow reserve) - ja CFR (coronary flow reserve) -mittaukset ja absoluuttisen sydänlihasperfuusion mittaaminen PET:llä. Kliinikoiden raporttien mukaan invasiivisia kardiologisia tutkimuksia on voitu PET-tutkimusten ansiosta todeta tarpeettomiksi, ja siten kardiologisen hoidon kustannukset ovat pienentyneet näissä potilastapauksissa. Perfuusiitutkimuksilla on pystytty identifioimaan potilaita, joiden revaskularisaatiohoidon arvioiminen fysiologisen tiedon pohjalta on voinut parantaa potilaan selviämisen ennustetta. PET:llä saatetaan myös pystyä diagnosoimaan potilaita, joilla on odottamaton, kliinisesti "hiljainen" eli oireeton sepelvaltimotauti joka ei näydydy muissa tutkimuksissa.</p> <p>Perfuusiokuvantaminen PET:llä todetaan teknisesti riittävän kehittyneeksi ja tutkimusten mukaan potentiaalisiksi, jotta sitä voidaan käyttää muiden kardiologisten tutkimusten rinnalla. Osa vakuutusyhtiöstä on myöntänyt sille korvattavuuden. Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella perfuusiitutkimus PET:llä on tehokas kliininen työväline, jolla voidaan kehittää kardiologista kliinistä hoitoa, ohjaamalla revaskularisaatiopäätösten tekoa.</p>



	LIAMS, Kim A., GORDON, Donald, DILSIZIAN, Vas-ken ja NARULA, Jagat. <b>2013.</b>			
<b>"Assessment of myocardial perfusion and viability by Positron Emission Tomography"</b>	ANAGOSTOPOULOS, Constantinos, GEORGAKOPOULOS, Alexandros, PIANOU, Nikoleta ja NEKOLLA, Stephan G. <b>2013.</b>	Katsaus PET-kuvantamisen uusimpaan kehitykseen sekä tulevaisuudennäkymiin sydänlihasperfuusion ja sydänlihaksen elinkykyisyyden tutkimuksissa.	Katsausartikkeli. 96 tieteellistä julkaisua.	Sydänlihasperfuusion PET-tutkimuksen sensitiivisyys ja spesifisyys ovat noin 90 % CAD:n tutkimuksessa. 82Rb on yleisimmin käytetty radiolääke. Kvantitatiivisuus lisää PET-tutkimuksen sensitiivisyyttä, ja sen ansiosta voidaan myös havaita sepelvaltimosairauksien esiasteita. Sydämen PET-kuvantaminen on murrosvaiheessa: tutkimuskäytöstä kliiniseen käyttöön. PET-tutkimuksen hyödyistä on laajaa tutkimusnäyttöä. Hybridikuvantaminen PET/TT:llä ja PET/MRI:llä tulee vielä lisäämään saavutettavia hyötyjä.
<b>"Cardiac Positron Emission Tomography"</b>	BENGEL, Frank M, HIGUCHI, Takahiro, JAVADI, Mehrbod S., LAUTAMÄKI, Riikka. <b>2009.</b>	Katsaus, joka kokoaa kuvantamismetodiikan tilaa ja kliinistä sovellutusta, sekä linjaa kehityssuuntia ja tulevaisuudennäkymiä.	Katsausartikkeli. 124 tieteellistä julkaisua.	Sydämen PET-tutkimus on vahva, kvantitatiivinen noninvasiivinen kuvantamismenetelmä, jonka kliininen käyttö lisääntyy. PET-kuvantamisen sensitiivisyys on erinomainen, ja spatiaalinen ja temporaalinen resoluutio ovat edistyneitä perinteiseen isotooppikuvantamiseen verrattuna. Käyttöä ovat rajoittaneet huono saatavuus, tuotannon monimutkaisuus ja lyhytikäisten isotooppien vaikea saavutettavuus, sekä korkeat kustannukset. Hyödynnettävyydestä saadaan lisää todisteita. Kustannustehokkuus lisääntyy tarkkuuden myötä, vaikka yhden tutkimuksen hinta onkin korkea. Hybridikuvantamisen kehityksen myötä PET/TT-hybridilaitteet ovat yleisempiä. Molekulaariset kuvantamistutkimukset tulevat olemaan merkittävässä roolissa, kun pyritään personalisoituun hoitoon. Artikkeli esittelee 82Rb ja 13NH3 -isotooppien käyttöä. 13NH3 eduksi nimetään hyvä kuvanlaatu ja resoluutio, ja sen kulkeutuminen on lineaarinen suhteessa sydänlihaksen verenvirtaukseen, paitsi korkeilla virtausarvoilla. Sen läpäisevyys solutasolla on 80% ja se vaatii energiaa varastoituakseen sydänlihakseen. Myös Rb82:lla on tämä ominaisuus, ja lisäksi sen läpäisevyys on vain 65%. Kuvanlaatu ja resoluutio ovat heikommat. 82Rb kuduskantama on 2,6 mm ja 13NH3 0,7 mm. 18F-FDG:n kantama on 0,2 mm. H215O on mahdollisesti ylivoimainen verrattuna näihin johtuen sen metabolisesta

				<p>reagoimattomuudesta ja vapaasta diffuusoitumisesta solukalvoilla. Se ei kuitenkaan keräänny myokardiumiin, joten sillä ei saada suoraa alueittain jakautuvaa perfuusiokuvausta vaan sen käyttö vaatii matemaattisen erottelun vapaana sydämessä olevasta verestä. FDA ei ole hyväksynyt sen käyttöä USA:ssa (2009).</p> <p>Artikkelissa mainitaan myös, että PET-tutkimusten aiheuttama säteilyaltistus on pienempi kuin SPET-tutkimusten, niin henkilökunnalle kuin potilaillekin. Tämä johtuu lyhyistä puoliintumisajoista ja radiolääkkeen hallintatapoihin, kuvausprotokolliin (rasituskuvauksen toteutus) ja annoksiin liittyvistä seikoista.</p>
<b>"Clinical Applications of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Medicine: Oncology, Brain Diseases and Cardiology".</b>	KITSON, Sean L., CUCCURULLO, Vincenzo, CIARMELLO, Andrea, SALVO, Diana ja MANSI, Luigi. <b>2009.</b>	Artikkeli esittelee PET-tutkimuksen käytettävyyttä onkologian, neurologian ja kardiologian alueilla. Se esittelee erilaisten radioisotooppien käyttöä kunkin lääketieteen alan tarpeissa.	Katsausartikkeli. 112 tieteellistä julkaisua.	15O-isotoopin eduksi nimetään vapaa diffuusoituminen ja kulkeutuminen sydänlihaksessa lähes 100 %. Pääsy myokardiumiin on täysin riippumaton verenvirtauksesta tai radiolääkkeen metaboliasta. Ongelmaksi nimetään kulkeutuminen sydämen kammioihin sekä läheisiin keuhkokudoksiin. Siten sen käyttö vaatii matemaattisen korjauksen, jossa kammioveren aktiivisuus voidaan määrittää vähentämistä varten käyttäen <sup>15</sup> O-kaasuja.
<b>"Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion With 15O-water in Coronary Artery Disease".</b>	KAJANDER, Sami A., JOUTSINIEMI, Esa, SARASTE, Markku, PIETILÄ, Mikko, UKKONEN, Heikki, SARASTE, Antti, SIPILÄ, Hannu T., TERÄS, Mika, MÄKI, Maija, AIRAKSINEN, Juhani, HARTIALA, Jaakko ja KNUUTI, Juhani. <b>2011.</b>	Tutkimuksen tarkoitus on määrittää kvantitatiivisen sydänlihasperfuusion PET - kuvantamistutkimuksen kliinistä arvoa verrattuna perinteisiin, suhteellisiin perfuusiotutkimuksiin. PET-tutkimukset	Määrällinen tutkimus. N=104. Suoritettiin dynaaminen PET-kuvaus farmakologisella adenosini-rasituksella. Määritettiin absoluuttinen MBF, josta laskettiin sekä perinteiset suhteelliset	Absoluuttisen sydänlihasperfuusion määrityksen PPV, NPV ja tarkkuus olivat 86 %, 97 % ja 92 %. Suhteellisen analyysin PPV, NPV ja tarkkuus olivat 61 %, 83 % ja 73 %. Alueittain suoritettussa analyysissä absoluuttinen määritys oli ylivoimainen. Vain 9 kolmen sepelvaltimon tautia sairastavasta potilaasta (N=24) saatiin oikein määritettyä suhteellisella analyysillä. Absoluuttinen sydänlihasperfuusion mittausta on merkittävä sydänlihasperfuusion tutkimuksissa. Monisepelvaltimosairaus saadaan havaittua tarkemmin. MBF:n absoluuttinen määritys on tällä hetkellä mahdollista vain PET-tutkimuksella (2011). <p>Tutkimukseen sisältyneet PET/TT-tutkimukset suoritettiin käyttäen happi-15-vettä aktiivisuudella 900-1100 MBq. Happi-15-vesi tuotettiin radiovesigeneraattorilla (Hidex Oy). Lepokuvauksessa happi-15-vesibolus injisoitiin laskimoon 15 sekunnin aikana nopeudella 10 ml/min. Dynaaminen, tahdistamaton sydämen kuvaus suoritettiin 4 minuutin ja 40 sekunnin aikana. 10 minuutin kuluttua potilaille suoritettiin adenosinin avulla</p>

		suoritettiin käyttäen happi-15-vettä.	perfuusiokuvat että kvantitatiiviset kuvat.	farmakologinen rasituskuvaus. Adenosiini-infuusio aloitettiin potilaille kaksi minuuttia ennen kuvausta, ja sitä jatkettiin kuvauksen ajan annoksella 140 mikrog/kg/minuutti. Perfuusiotutkimukset analysoitiin validoiduilla ohjelmistoilla: absoluuttinen läpivirtaus (absolute blood flow, ABF) laskettiin käyttäen standardoitua anatomista pohjakuvaa ja Carimas-ohjelmistoa (Turku Pet Centre).
<b>"Combined functional and anatomical imaging for the detection and guidance of the therapy of coronary artery disease".</b>	KNUUTI, Juhani ja SARASTE, Antti. <b>2013.</b>	Viittaa Groothuisin ym. tutkimukseen (MARCC, 2013). Kirjoittajat ottavat kantaa tutkimuksen tuloksiin ja luotettavuuteen ja kardiologisen hybridikuvantamisen nykytilaan.	Artikkeli.	MARCC-tutkimuksen perusteella kardiologinen CT-angiografia ja MR-kuvaus yhdessä paransivat CAD:n diagnostista tarkkuutta (91 %, N=192) verrattuna vain toisella tehtyyn tutkimukseen. Tutkimus tukee myös muiden tutkimusten tuloksia, joiden perusteella kardiologinen hybridikuvantaminen parantaa CAD:n diagnosointia. CT-angiografian aiheuttama säderasitus on todettu hyväksyttäväksi, ja sen käyttö on vakiintunut. MRI/CT-hybridilaitteita ei kuitenkaan vielä ole markkinoilla, vaan tutkimukset joudutaan suorittamaan erillisinä.
<b>"Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission tomography".</b>	TIMMER, Stefan A.J ja KNAAPEN, Paul. <b>2013.</b>	Artikkeli esittelee hypertrofisen kardiomyopatian aiheuttamia fysiologisia muutoksia sydänlihaksessa. Muutoksia voidaan todeta PET-tutkimuksella.	Katsausartikkeli. 54 tieteellistä julkaisua.	Hypertrofinen myopatia aiheuttaa rasituksessa sydämen mikrovaskulaarisia toimintahäiriöitä. Siten se ilmenee MBF-määrittämisessä PET:llä. MBF-määrittäminen voidaan toteuttaa 15O-vedellä, 13N-NH <sub>3</sub> :lla tai 82Rb:lla. 15O-vesi on vapaasti diffusoituva, metabolisesti reagoimaton molekyyli, joka kulkeutuu lähes täydellisesti sydänlihaksessa, ja on riippumaton sen virtausnopeudesta ja metabolisesta tilasta. 13NH <sub>3</sub> ja 82Rb ovat riippuvaisia molekyylin kuljettamisesta sydänlihassolukon läpi, mikä vaikuttaa niiden kulkeutumisfraktiointiin sydänlihaksen verenvirtauksen ollessa nopeaa, ja siten niiden käyttö vaatii ylimääräisen laskennallisen korjauksen. 15O-vesi ja 13NH <sub>3</sub> ovat yhtä tarkkoja radioisotooppeja sydänlihasperfuusion määrittämisessä normaalissa sydänlihaksessa. Niiden vastaavuus riskinalaisessa sydänlihaksessa vaatii vielä lisätutkimuksia, sillä 13NH <sub>3</sub> :n ja 82Rb:n käyttö pohjautuu niiden varastoitumiseen sydänlihaksessa, joka voi olla muuttunut, jos sydänlihaksen metabolia on heikentynyt tai se on arpeutunut.
<b>"Diagnosis and Prognosis in Cardiac Disease Using Car-</b>	ZIADI, Maria Cecilia, DEKEMP, Robert A., YOSHINAGA, Keiichiro ja	Teoksessa "Clinical Nuclear Cardiology: State of the Art and	Referenssit: 164 tieteellistä julkaisua.	13NH <sub>3</sub> : T <sub>1/2</sub> = 9.96 min. Positronin kudokantama = 0,57 mm. Positronin energia = 0,49 MeV. Injisoitava aktiivisuus = 750 MBq. Efektiiivinen annos = 1.5 mSv. Diffusioituu vapaasti hiusverisuoniin ja solukalvojen läpi ja varastoituu sydänlihaskudokseen, jossa se joko

<b>diac PET Perfusion Imaging”.</b>	BEANLANDS, Rob S. 2010.	Future Directions” (toim. Zaret ja Beller 2010). <a href="http://www.us.elsevierhealth.com/cardiology/clinical-nuclear-cardiology-state-of-the-art-and-future-directions-expert-consult/9780323057967/#anchor-author">http://www.us.elsevierhealth.com/cardiology/clinical-nuclear-cardiology-state-of-the-art-and-future-directions-expert-consult/9780323057967/#anchor-author</a>		osallistuu <sup>13</sup> N-glutamiini-synteesiin tai diffusoituu takaisin verisuoniin. <sup>13</sup> NH <sub>3</sub> varastoituu kudokseen n. 90 % sydämen lepotilassa. Virtauksen ylittäessä 2,5 ml/min/g varastoitumisen suhde virtaukseen ei ole enää lineaarinen, jolloin tutkimus vaatii matemaattisen korjauslaskelman. Sydänlihaskertymä voi olla epätasainen. Kuvanlaatu voi heikentyä radioisotoopin kertyessä maksaan. Tupakoivilla, keuhkohtaumatautia sairastavilla tai vasemman kammion toimintahäiriöstä kärsivillä potilailla radioisotooppi voi kertyä keuhkoihin. <sup>82</sup> Rb: T <sub>1/2</sub> = 76 s. Positronin kudokantama = 2,60 mm. Positronin energia = 1,48 MeV. Injisoitava aktiivisuus = 2200 MBq. Efektiivinen annos = 1.4 mSv. Tuotetaan generaattorilla strontium-82:sta (T <sub>1/2</sub> = 25,5 päivää), joka on käyttökelpoinen 6-8 viikkoa. Kulkeutuu sydänlihakseen metabolisesti. Kertyy sydänlihaskudokseen n. 50 %. Happoasidoosi ja akuutti hapenpuute voivat heikentää kertymistä. <sup>15</sup> O: T <sub>1/2</sub> = 122 s. Positronin kudokantama = 1,02 mm. Positronin energia = 0,74 MeV. Injisoitava aktiivisuus = 1500 MBq. Efektiivinen annos = 1.7 mSv. Mahdollisesti paras tutkimusmenetelmä (”the gold standard”) absoluuttisen virtauksen määrittämisessä. Vapaasti diffusoituva. Virtausarvot ja metabolia eivät vaikuta sen kulkeutumiseen sydänlihaksessa. Kammioveren aktiivisuus häiritsee kuvantulkintaa. Kliininen käyttö on rajoitettua (2010). <sup>18</sup> F: T <sub>1/2</sub> = 110 min. Positronin kudokantama = 0,23 mm. Positronin energia = 0,25 MeV. PET/CT-hybridilaitteen ansiosta voidaan luotettavasti arvioida stenoosin vaikeusastetta anatomisesti ja fysiologisesti. Pelkkä CT-angiografia antaa usein vakavamman löydöksen kuin fysiologinen tutkimus.
<b>”Integrated PET/CT for the Assessment of Coronary Artery Disease: A Feasibility Study”</b>	NAMDAR, Mehdi, HANY, Thomas, KOEPFLI, Pascal, SIEGRIST, Patrick, BURGER, Cyrill, WYSS, Christophe, LUSCHER, Thomas, VON SCHULTHESS, Gustav ja KAUFMANN, Philipp. 2005.	Ensimmäinen sepelvaltimoiden anatomiaa ja patofysiologista taudinkuvaa määrittävän PET/CT-hybridikuvantamisen kliinisen käytön arviointi.	Määrällinen tutkimus. N=25. Hybridilaitte PET/CT: tahdistettu kontrastikuvaus CT-angiografia ja lepo- ja rasituskuvaukset sydänlihasperfuusion tutkimuksena <sup>13</sup> N-ammonialla. Potilailla	100 sepelvaltimosekventistä 7 todettiin mahdolltomaksi arvioida CT:llä liikkeen vuoksi. Nämä pystyttiin arvioimaan pelkän PET-tutkimuksen pohjalta. Lopuista 93 sekventistä sensitiivisyys ja spesifisyys olivat 90% ja 98% verrattuna PET+koronaariangiografiaan. Positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat 82% ja 99% ja tarkkuus 97 %. Tutkimuksen tulokset viittaavat, että PET/CT-tutkimuksella voidaan non-invasiivisesti tehdä kliinistä arviointia CAD:sta. PET/CT-tutkimus saattaa olla merkittävässä roolissa, kun arvioidaan revaskularisaation tarvetta CAD-potilaalle. Tehokkaampien CT-laitteiden integrointi PET/CT-hybridilaitteiksi tulee kiihdyttämään menetelmän kliinistä soveltamista.

			<p>todettu CAD</p> <p>koronaariangiografiasa. Tehtiin hoitopäätös: revaskularisaatio/konservatiivinen PET/CT:n perusteella ja verrattiin sitä PET + koronaariangiografia – tutkimusten pohjalta tehtyyn.</p>	
<p><b>“Risks and benefits of cardiac imaging: An analysis of risks related to imaging for coronary artery disease”</b></p>	<p>KNUUTI, Juhani, BENGEL, Frank, BAX, Jeroen J., KAUFMANN, Philipp A., LE GULUDEC, Dominique, FILARDI, Pasquale Perrone, MARCASSA, Claudio, MARSAN, Nina Ajmone, ACHENBACH, Stephan, KITSIOU, Anastasia, FLOTATS, Albert, EECKHOUT, Eric, MINN, Heikki ja HESSE, Birger. <b>2013.</b></p>	<p>Sydämen kuvantamistutkimuksiin liittyvien lyhyt- ja pitkäaikaisten riskien analysoiminen suhteessa sepelvaltimotaudin luonnolliseen.</p>	<p>Kirjallisuuskatsaus.</p>	<p>Rasituslääkeaineisiin liittyy verrattain suuri akuutti riski, mutta riski kokonaisuudessaan on pieni. Invasiiviset tutkimukset itsessään ovat suuri riskitekijä. Pitkän aikavälin riskiarviossa kontrastiaaineet ja säteilyaltistus ovat merkittäviä tekijöitä arvioitaessa tutkimusten kokonaisriskiä. Ei-kuolemaanjohtaneissa komplikaatioissa rasituslääkeaineet ja kontrastiaaineet olivat suurin riskitekijä. Kuvantamistutkimuksen riskiä verrattiin aspiriinihoidon riskeihin: riski on alle 1/7 aspiriinihoitoon liittyvästä fataalin verenvuodon riskistä. Revaskularisaatioon liittyvä riski on korkea, mutta hyödyt mittavia. Sydämen kuvantamistutkimuksiin liittyy pieniä, mutta havaittavia riskejä. Tutkimusprotokollien osiin liittyy tiettyjä akuutteja ja pitkän aikavälin riskejä. Yhdistettynä kuvantamistutkimuksiin liittyvä riskiarvio on samaa luokkaa normaaleihin päivittäisaktiiviteetteihin rinnastettuna, ja riski on hyvin vähäinen verrattuna sepelvaltimotautiin itsessään liittyvään riskiin sekä yleisiin hoitomenetelmiin liittyviin riskeihin.</p>
<p><b>“Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting 150-water PET studies”.</b></p>	<p>KOSHINO, Kazuhiro, WATABE, Hiroshi, ENMI, Junichiro, HIRANO, Yoshituki, ZENIYA, Tsutomu, HASEGAWA, Shinji, HAYASHI, Takuya, MIYAGAWA, Shigeru,</p>	<p>Tutkimus selvitti potilaan liikkumisen vaikutusta MBF-mittauksen ja sydänlihaksen elinkykyisyyden määrittämisen aikana</p>	<p>Määrällinen tutkimus. N=19.</p>	<p>Potilaan liikkuminen 150-vedellä suoritettuna kuvauksen aikana johti MBF-arvon muuttumiseen (0,842 ± 0,366, korjauksen jälkeen 0,780 ± 0,360 ml/min/g). Liike voi olla virhelähde MBF-arvon määrittämisessä PET-tutkimuksessa happi-15-vedellä.</p>

	SAWA, Yoshiki, HA-TAZAWA, Jun ja IIDA, Hidehiro. <b>2012.</b>	15O-vedellä suoritettussa PET-tutkimuksessa.		
<b>"Iterative Reconstruction Based on Median Root Prior in Quantification of Myocardial Blood Flow and Oxygen Metabolism".</b>	KATOH, Chietsugu, RUOTSALAINEN, Ulla, LAINE, Hanna, ALENIUS, Sakari, IIDA, Hidehiro, NUUTILA, Pirjo ja KNUUTI, Juhani. <b>1998.</b>	Tutkimus vertasi PET:n takaisinprojisointimenetelmää (filtered backprojection, FBP) ja iteratiivista rekonstruktio menetelmää.	Määrällinen tutkimus. N=27.	Iteratiivinen rekonstruktio menetelmä todettiin tarkemmaksi ja stabiilimmaksi rekonstruktio menetelmäksi MBF-määrittämisessä.
<b>"Myocardial Blood Flow Measurement by PET: Technical Aspects and Clinical Applications".</b>	KAUFMANN, Philipp A. ja CAMICI, Paolo G. <b>2005.</b>	Artikkeli kuvaa MBF-mittauksen teknistä toteutusta ja klinisiä sovelluksia PET:llä.	Artikkeli. 222 tieteellistä julkaisua.	Aikaisemmin käytetty kammioveren aktiivisuuden määrittäminen 15O-kaasulla voitiin jättää pois protokollasta, kun keksittiin tekniikka, jolla sydänlihaskudoksen kuvaus suoritetaan dynaamisesti. Tekniikka validioitiin. 13NH3:n ja happi-15:sta erot ilmenevät sydänkudoksessa, jossa on erilaisia alueita, kuten arpi kudosta ja normaalia sydänlihaskudosta. 13NH3 antaa kyseisen alueen virtauksen keskiarvon, kun happi-15 antama mittaus tulos voi olla korkeampi, sillä sitä ei kulkeudu arpi kudokseen, jolloin tulos kuvastaa terveen kudoksen perfuusiota.
<b>"Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET"</b>	YOSHINAGA, Keiichiro, KATOH, Chietsugu, NORIYASU, Kazuyuki, IWADO, Yasuyoshi, FURUYAMA, Hideto, ITO, Yoshinori, KUGE, Yuji, KOHYA, Tetsuro, KITABATAKE, Akira ja TAMAKI, Nagara. <b>2003.</b>	Tutkimuksessa kuvattiin sepelvaltimosairautta sairastavia (N=27) sekä terveitä, samanikäisiä potilaita (N=11) happi-15-vedellä PET:llä sekä SPECT:llä käyttäen Tc-99m. Määritettiin MBF ja CFR.	Määrällinen tutkimus. N=38.	Poikkeamat sydänlihaskudoksessa antoivat huonomman CFR-arvon. Ääreisosien CFR-arvoissa havaittiin eroja potilailla, jotka sairastavat sepelvaltimotautia, verrattuna normaaleihin osiin. Poikkeama sydänlihaskudoksessa SPET-tutkimuksessa on yhteydessä CFR:n merkittävään laskuun. Happi-15-vedellä suoritettu PET on ei-invasiivinen ja toistettava, kvantitatiivinen väline MBF:n mittaamiseen, ja tulevaisuudessa normaali löydös sydänlihaskudoksen SPET-tutkimuksessa korkean riskin potilaalla voi olla syy PET-tutkimukseen.